ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON
ANNÉE 1965 — N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DU Nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

BALSOLLIER Nicole

Née le 25 Juin 1941 à LYON (Rhône)

IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DU NICOTINATE DE 3 (MÉTHYL-OXY-ÉTHYLAMINE) — 2 OXYPROPYL-THÉOPHYLLINE

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur ..... M. le Professeur FLORIO
Directeur honoraire ..... M. le Professeur JUNG
Directeur honoraire ..... M. le Professeur TAPERNOUX
Professeur honoraire ..... M. le Professeur CUNY

PROFESSEURS

14 Chaires :

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne..	EUZEBY
Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour..	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Pathologie Générale, Microbiologie, Immunologie	...
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie Biologiques et Médicales	MAGAT
Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	JOUBERT

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. FERNEY, RUCKEBUSCH

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BUSSIERAS, OUDAR, Agrégés.
MM. CHANTEGRELET, DESCHANEL, JEAN-BLAIN Claude, LAPRAS, LE NIHOUANNEN, PROY, VAN HAVERBEKE, VERINE.

ASSISTANTES

Mlles DUFOUR, GENTILLETTI, GONZALES.
MM. CAILLERE, DELATOUR, MONAVON, VOURET.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CHATONNET, Président ; BOST, RUCKEBUSCH, Assesseurs

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON
ANNÉE 1965 — N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DU Nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 JUIN 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

BALSOLLIER Nicole

Née le 25 Juin 1941 à LYON (Rhône)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur CHATONNET

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de Thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546304_0064

A Monsieur le Professeur BOST

Avec l'expression de notre gratitude pour l'aide, les conseils et les exemples qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH

pour l'intérêt bienveillant qu'il a toujours montré pour notre travail.

A tous, au Laboratoire de Physiologie
de l'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE

Pour la spontanéité, l'efficacité et la gentillesse
de leur collaboration.

AVANT-PROPOS

Cette étude, que nous avons réalisée sous la direction bienveillante de M. le Professeur BOST, a débuté au mois d'octobre 1964.

Les essais effectués sur le chien, la souris et le cobaye ont eu lieu au Laboratoire de Physiologie et de Pharmacologie de l'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE de LYON, ainsi qu'au Laboratoire de Physiologie de l'I.N.S.A., de LYON, dirigé par M. le Professeur RUCKEBUSCH. Qu'il veuille bien recevoir ici nos remerciements, ainsi que M. BACQUES, Chef des Travaux, dont la compétence et la patience nous ont beaucoup aidée dans notre travail.

Utilisée depuis plusieurs années en Europe, la « COMPLAMINE » (1), expérimentée sous la dénomination : SK 331 A, est un nouveau dérivé de la théophylline, le :

Nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline.

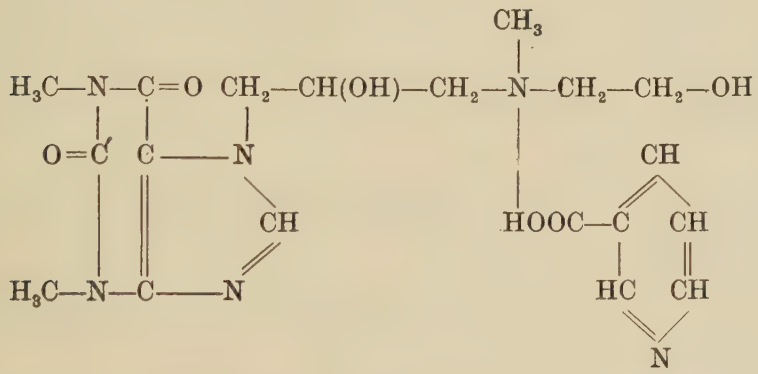
1) Nom déposé par les Laboratoires COUPIN, qui nous ont aimablement fourni les échantillons nécessaires à l'expérimentation, sous la forme d'ampoules de 2 ml contenant soit 150 mg, soit 300 mg de
Nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine)- 2 oxypropyl-théophylline.

INTRODUCTION

I. — RAPPEL DES PROPRIÉTÉS CONNUES DE LA COMPLAMINE

1) **La complamine** est formée de deux composants :
la base théophyllinique et l'acide nicotinique.

Sa forme structurale est :



C'est un composé facilement soluble dans l'eau, avec une réaction neutre.

Il est présenté sous forme de solution aqueuse en ampoules de 2 mm^3 contenant :

soit 300 mg de produit, correspondant à 90 mg d'acide nicotinique,

soit 150 mg de produit.

Son point de fusion est de 180°.

Les procédés de fabrication de cette substance sont brevetés.

Depuis de nombreuses années, les dérivés théophylliniques sont utilisés dans les troubles de l'irrigation cérébrale et coronarienne. Ils permettent en effet d'obtenir, à doses adéquates, une dilatation des vaisseaux coronaires. (Le fait est aisément vérifiable par des expériences sur des cœurs isolés de cobayes, par la méthode de Langendorff). Dans les « états angineux », la théophylline donne, en particulier des résultats intéressants.

Cette action vasodilatatrice de la théophylline peut s'expliquer de différentes façons :

— soit comme faisant suite à une contraction intensifiée du myocarde, accompagnée d'une augmentation du débit cardiaque,

— soit par une meilleure utilisation de l'oxygène, dont l'influence agit sur le métabolisme cardiaque,

— soit par une intervention directe sur le système vasculaire coronaire.

Mais si la théophylline est un intéressant vasodilatateur coronarien, elle est peu utilisée dans les troubles de l'irrigation périphérique car elle augmente la résistance périphérique ainsi que la fréquence des pulsations cardiaques, tout en diminuant le volume pulsatoire.

Aussi, l'association des deux composés : théophylline et acide nicotinique doit-il assurer un effet optimum sur les troubles cardiovasculaires.

Les études réalisées antérieurement sur le nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline ont mis en évidence des propriétés intéressantes :

— Une action inotrope positive et une action vasodilatatrice coronarienne, que nous n'avons retrouvées que dans quelques cas ici (50, 52, 56).

— Une augmentation de l'irrigation périphérique résultant d'une augmentation du volume systolique, de l'accroissement du volume-minute et d'un affaiblissement simultané de la résistance périphérique par la dilatation du réseau terminal, sans augmentation notable de la pression artérielle ni accélération du pouls (49, 54, 55). La dilatation des petits vaisseaux périphériques, ainsi que l'élargissement des anastomoses artério-veineuses sont dus essentiellement à l'acide nicotinique.

— L'absence d'effet vasodilatateur ou vasoconstricteur sur les grands vaisseaux.

La Complamine agit donc sur le cœur et les vaisseaux périphériques, action où l'on retrouve l'effet perméabilisant de la théophylline, qui favorise la diffusion de l'oxygène et des substances nutritives.

— L'influence de la Complamine sur le système DPN a fait l'objet de nombreuses discussions (48, 51, 53) :

Le DPN (ou diphosphopyridinenucléotide) constitue le coenzyme I le plus important des « hydrogènes transférases », et ce serait l'acide nicotinique, et non l'amide nicotinique, qui constituerait le point de départ de la synthèse du DPN. La stimulation de la synthèse de ce coenzyme entraîne une amélioration du métabolisme oxydatif, qui est insuffisante dans les zones mal irriguées.

La stimulation de la synthèse du DPN a pour effet une inhibition de la synthèse biochimique du cholestérol. En effet, la synthèse du cholestérol nécessite du $TPNH_2$ (triphosphopyridinenucléotide) ou coenzyme II, transporteur d'H_2, lui aussi, et synthétisé à partir de l'acide nicotinique. Le rapport DNP - $TPNH_2$ est décalé aux dépens de $TPNH_2$. Ainsi, la synthèse du cholestérol se trouve privée de $TPNH_2$.

— Outre ces différentes propriétés, la Complamine provoque une activation de la fibrinolyse (action qui ne dure que 2 à 3 heures après l'administration du produit) et une diminution des taux excessifs du fibrinogène. Cette action est attribuée à la présence de l'acide nicotinique.

3) **Toxicité de la Complamine**

Elle est faible :

— chez la souris blanche :

La DL 50 est de 510 mg/Kg par voie intra-veineuse,
La DL 50 est de 1750 mg/Kg par voie intra-péritonéale.

— chez le rat :

L'administration régulière et continue durant plusieurs mois du tiers ou de la moitié de la DL_0 en IP (1.500 mg/kg) n'a provoqué aucune lésion de l'organisme.

— chez l'homme :

On n'a constaté aucun symptôme d'intoxication.

On observe cependant des réactions inhérentes à la présence du composé nicotinique : des sensations légères de chaleur, de picotements de la peau, des rougeurs de la partie supérieure du corps, de la tête et du cou. Ces réactions disparaissent dans les 10 à 20 minutes qui suivent l'administration du produit. Dans la plupart des cas, les malades s'y habituent.

4) **Mode d'application**

Par voies :

intra-veineuse
intra-musculaire
intra-péritonéale
orale

L'injection intra-artérielle est possible.

5) **Posologie :**

Aussi élevée que possible.

II. — PROTOCOLE GÉNÉRAL DES ESSAIS

Les travaux auxquels nous nous sommes livrés cherchaient à vérifier chez le chien :

1) L'action vasodilatatrice coronarienne de la Complamine sur l'artère interventriculaire gauche du cœur in situ, en mesurant les variations de débit au niveau de cette artère.

2) L'action vasodilatatrice coronarienne du produit sur le cœur isolé de cobaye, d'après la technique de Langendorff, ainsi que son pouvoir inotrope.

3) Son effet protecteur sur le myocarde contre l'anoxie curarique chez la souris.

4) L'effet protecteur et thérapeutique de la Complamine sur la fibrillation auriculaire expérimentale chez le chien.

5) Dans un dernier chapitre, nous avons comparé ces résultats à ceux des recherches antérieures déjà effectuées au laboratoire de physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE SUR LA CIRCULATION CORONAIRE

Nous croyons utile de commencer ce travail par un rappel des faits essentiels anatomiques et physiologiques qui caractérisent la circulation coronaire. Ceci nous permettra de mieux expliquer et de justifier les méthodes expérimentales choisies.

On trouve déjà des rudiments de circulation coronaire chez les vertébrés inférieurs : le cœur de la grenouille possède une petite artère auriculaire.

Chez les mammifères, le dispositif d'irrigation cardiaque est très développé, et varie peu d'une espèce à l'autre.

Nous prendrons ici comme exemple la description du réseau coronaire du chien.

A) ANATOMIE DU SYSTÈME CORONAIRE DU CHIEN

I. - LES ARTÈRES CORONAIRES [VALLET, 1951 (47)]

Il existe deux artères coronaires chez le chien. Elles naissent séparément dans le sinus de Vasalva, au-dessus du bord libre des valvules sigmoïdes. L'artère coronaire gauche est beaucoup plus

développée que l'artère coronaire droite, comme c'est le cas chez l'homme (fig. 1).

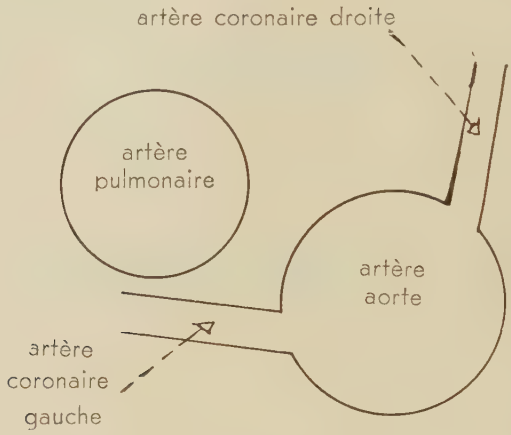


Fig. 1. — Coupes transversales de l'aorte et de l'artère pulmonaire

1) **L'artère coronaire gauche**

Elle est formée d'un tronc d'origine, qui se divise ensuite en deux branches terminales : l'artère interventriculaire gauche et l'artère auriculoventriculaire gauche, ou circonflexe.

a) **Le tronc d'origine**

Il se dirige en bas vers la gauche, et légèrement en arrière ; il est noyé dans la graisse de la région.

b) **L'artère interventriculaire gauche**

Elle descend dans le sillon interventriculaire correspondant, et contourne en avant et à droite la pointe du cœur. (Elle se termine parfois sur la face gauche du cœur).

La terminaison se fait le plus souvent par une division de l'artère en deux branches variables, donnant chacune naissance à de fines ramifications.

Parmi les nombreuses collatérales de l'artère interventriculaire gauche, citons :

— des branches destinées au ventricule droit (ce sont les moins développées).

— des branches postérieures (ce sont les plus importantes : elles forment un large réseau sur la face gauche du cœur).

— des branches perforantes, très petites, sauf la première, qui est importante par son volume et sa longueur. Elle naît à 1 ou 2 mm de l'origine de l'artère interventriculaire et se dirige en avant, en dedans et en bas dans la paroi gauche du ventricule droit.

c) **L'artère auriculoventriculaire gauche**

Elle naît de la bifurcation du tronc coronaire gauche primitif, et se dirige aussitôt dans le sillon auriculoventriculaire vers le bord postérieur. Elle contourne ce bord pour passer sur la face droite, elle poursuit son trajet dans le sillon auriculoventriculaire de la face droite sur une longueur variable, et la partie descendante de l'artère se dirige vers la pointe du cœur.

Certains cœurs présentent une disposition particulière : l'artère auriculoventriculaire se divise un peu en avant du bord postérieur en deux grandes branches. L'une suit le trajet normal, l'autre se dirige sur la face droite et descend verticalement vers la pointe du cœur.

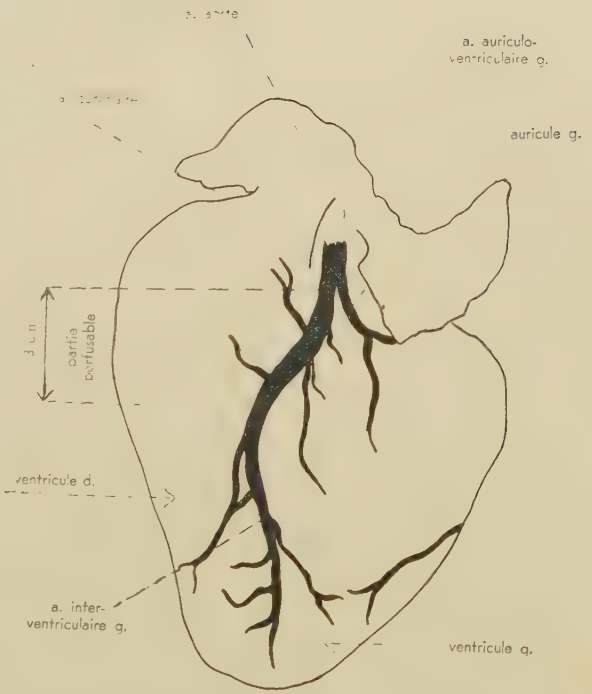
De l'artère auriculoventriculaire gauche naissent les branches suivantes :

— les branches auriculaires de la face gauche,
— les branches auricularies du bord postérieur,
— les branches auriculaires de la face droite,
— les branches ventriculaires de la face gauche,
— les branches ventriculaires du bord postérieur,
— les branches ventriculaires de la face droite,
— les branches perforantes.

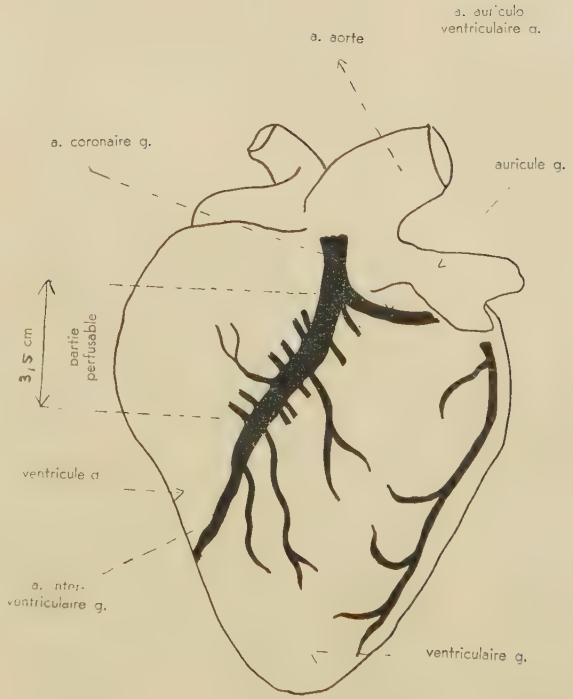
2) **L'artère coronaire droite**

Son importance est très variable. Elle naît dans le sinus de Vasalva antérieur, puis elle se dirige vers le bas, en avant et légèrement à gauche, recouverte d'une couche de graisse, pour atteindre le sillon auriculoventriculaire droit dans lequel elle décrit une courbe concave vers la droite, et continue sont trajet dans ce sillon. Elle n'atteint pas toujours le sillon interventriculaire droit.

Dans la première partie de son trajet, les collatérales sont classées comme inférieures et supérieures. Dans la deuxième partie (à partir du sillon auriculoventriculaire) ces collatérales se divisent en droites et gauches.

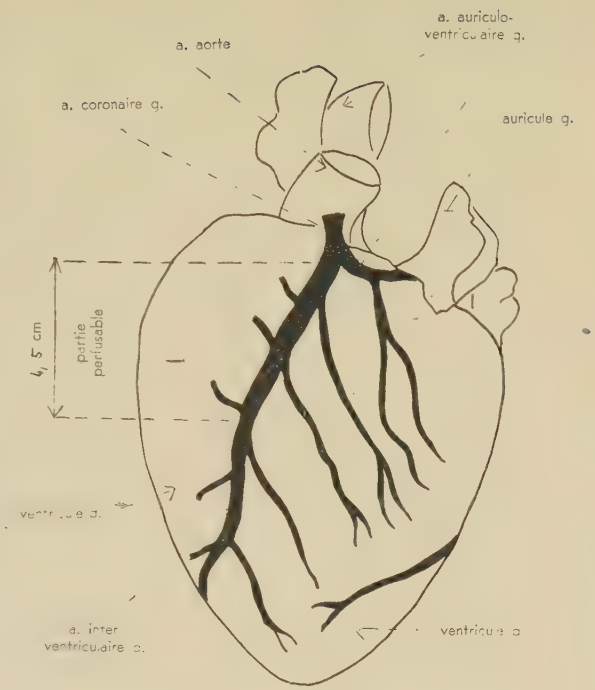


CŒUR DE CHIEN - face latérale gauche
a. coronaire gauche

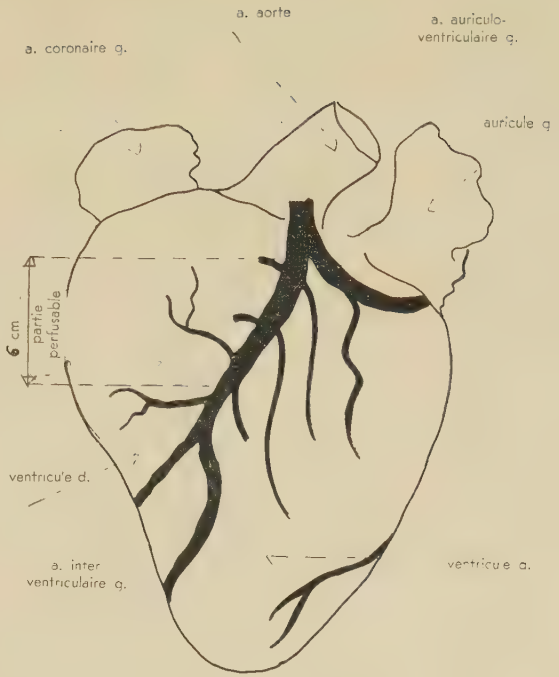


CŒUR DE CHIEN - face latérale gauche
a. coronaire gauche

Fig. 2.



CŒUR DE CHIEN - face latérale gauche
a. coronaire gauche



CŒUR DE CHIEN - face latérale gauche
a. coronaire gauche

Fig. 3.

3) **Artères des oreillettes**

Il existe deux artères auriculaires principales, prenant naissance respectivement : l'une, après l'origine de l'artère auriculoventriculaire gauche, l'autre, peu après l'origine de l'artère coronaire droite.

4) **Artères des auricules**

Pour chaque auricule, il existe une artère constante assez importante.

5) **Artères du ventricule gauche**

Elles proviennent de l'artère coronaire gauche.

6) **Artères du ventricule droit**

Elles proviennent des artères coronaires gauche et droite.

7) **Artère de la cloison interventriculaire**

Elles proviennent uniquement de l'artère coronaire gauche.

II. - ANASTOMOSE

Nous n'avons observé aucune anastomose entre les différentes branches artérielles coronaires, après injection dans le réseau coronaire de résines vinyliques.

D'autre part, nous avons constaté, après dissection de dix cœurs de chiens, la grande diversité de la topographie artérielle de l'irrigation myocardique, en particulier en ce qui concerne l'artère coronaire gauche et ses collatérales (fig. 2).

III. - LE RÉSEAU CAPILLAIRE [CHARLIER, 1961 (11)]

Le réseau myocardique est le plus riche des réseaux capillaires : il y a un capillaire par fibre musculaire.

C'est un système artériel spécial dans lequel on distingue trois types histologiques :

— le metartériole capillaire,
— le précapillaire,

} tous deux formés d'une musculature de type sphincter.

— le vrai capillaire, dépourvu d'éléments musculaires et constitué par un simple endothélium.

IV. - DRAINAGE VEINEUX [HERMANN, 1952 (22)]

Des réseaux capillaires naissent des veines qui se portent à la surface du cœur et cheminent au côté des artères.

Ce drainage se fait essentiellement par le sinus coronaire (qui est une dilatation de la grande veine coronaire gauche, satellite de l'artère coronaire gauche), qui débouche dans l'oreillette droite par un orifice muni d'un repli membraneux : la valvule de Thebesius. D'autres veines cardiaques s'abouchent isolément dans l'oreillette droite par de petits orifices ou « foramina », et dans les ventricules sous le nom de « veines de Thebesius ».

V. - VASCULARISATION DES NŒUDS ET DU FAISCEAU DE HIS (22)

— L'artère auriculaire droite antérieure (branche de l'artère coronaire droite) donne un rameau qui se rend au nœud de KEITH et FLACK.

— Une collatérale de l'artère descendante postérieure (provenant de l'artère coronaire droite) irrigue le nœud de Tawara, le tronc et les parties postérieures du faisceau de His.

— Enfin une artériole, née de l'artère descendante antérieure (collatérale de l'artère coronaire gauche), se distribue à la branche droite et aux portions antérieures de la branche gauche du faisceau de His.

— Le réseau de Purkinje est irrigué par les capillaires issus des artérioles coronaires terminales.

B) INNERVATION CARDIAQUE

Avant d'aborder l'étude de la vasomotricité coronarienne proprement dite, nous croyons bon de faire un bref rappel de l'innervation cardiaque (22).

On peut diviser cette innervation en deux parties :

— l'automatisme cardiaque
— l'innervation extra-cardiaque.

I. - L'AUTOMATISME CARDIAQUE

Il peut être mis en évidence par l'expérience suivante : après excision, le cœur d'un cobaye ou d'un chien présente encore quelques mouvements, puis s'arrête. Mais si on rétablit une circulation coronaire artificielle, soit avec du sang défibriné, soit avec du liquide de Ringer-Locke, on peut voir le cœur se remettre à battre, et conserver son activité pendant plusieurs heures. Il semble donc que le cœur possède en lui-même tout ce qui est indispensable à la production de son rythme, automatisme qui paraît dû à la présence, dans le muscle cardiaque, d'éléments qui ont conservé l'aspect de la structure embryonnaire : **le tissu nodal.**

1) Le tissu nodal

Il est formé :

— du nœud sinusal de Keith et Flack dans l'oreillette droite,
— du nœud auriculo-ventriculaire, de Tawara,
— du faisceau de His, qui prolonge le précédent dans la base de la cloison interventriculaire,
— de sa prolongation en branches droite et gauche dans l'endocarde de la cloison interventriculaire correspondante.

Dans tout son trajet, le faisceau de His et ses branches sont abondamment pourvus de fibres nerveuses.

2) Le système nerveux intracardiaque

On peut le diviser en :

— plexus sous-péricardique,
— plexus myocardique,
— plexus sous-endocardique.

Les fibres nerveuses représentent les terminaisons des nerfs centrifuges cardio-modérateurs et accélérateurs, et l'origine des nerfs sensibles du cœur.

3) Les cellules nerveuses

Elles sont abondantes dans le myocarde : ce sont des cellules sympathiques particulièrement accumulées dans les nœuds de Keith et Flack et de Tawara, dans le septum interventriculaire, et dans la pointe du cœur des mammifères.

Nous ne parlerons pas ici de la physiologie du muscle cardiaque, ni des différentes théories relatives à l'automatisme et à la conduction cardiaques.

Nous admettrons que le tissu nodal est le support de l'automatisme et de la conduction cardiaques. Ainsi, l'excitation qui prend naissance dans la région sino-auriculaire, plus exactement dans le nœud de Keith et Flack, se propage aux différents segments du cœur, qu'elle fait se contracter.

Mais les différentes régions du tissu nodal ne sont pas toutes également capables d'automatisme :

— la région sinusale (le nœud de Keith et Flack) est très fortement « automatique ».

— le nœud de Tawara est moins « automatique » : il donne naissance au rythme nodal.

— le faisceau de His, moins « automatique » encore, est à l'origine du rythme idio-ventriculaire.

Dans le cas du rythme normal, le cœur obéit au rythme sinusal, commandé par le nœud de Keith et Flack. Aussi ce nœud est-il parfois appelé : « pace-maker », ou entraîneur du cœur.

Les autres formations automatiques ne se manifestent pas tant que le rythme sinusal s'impose. Elles peuvent intervenir lorsque le cœur, pour des raisons diverses, échappe au contrôle du « pacemaker ». Ce sont alors les rythmes infrasinusaux qui apparaissent, reconnaissables à leur fréquence et à leurs particularités électrocardiographiques.

II. - L'INNERVATION EXTRA-CARDIAQUE

Bien que le cœur soit automatique, il est soumis au contrôle du système nerveux cérébrospinal.

Le système nerveux extracardiaque comprend des nerfs centrifuges : inhibiteurs et accélérateurs, et centripètes : les nerfs sensibles du cœur.

1) **Les nerfs cardio-inhibiteurs**

Ils ralentissent le cœur et diminuent toutes ses aptitudes fonctionnelles. Les fibres cardio-inhibitrices prennent naissance dans le noyau dorsal du bulbe rachidien et cheminent dans les pneumogastriques ou vagues. C'est une innervation para-sympathique, dont le relais ganglionnaire se trouve à l'extrême périphérie dans les parois cardiaques.

2) **Les nerfs cardio-accélérateurs**

Ils accélèrent le cœur et stimulent ses aptitudes fonctionnelles. Ce sont des nerfs sympathiques, d'origine médullaire.

Ils quittent le névraxe par les racines antérieures des paires rachidiennes, gagnent la chaîne ortho-sympathique par les rameaux communicants blancs, puis convergent vers le ganglion étoilé, qu'ils quittent avec les nerfs cardiaques pour arriver au plexus aortique, et de là au cœur.

Les fibres accélératrices sont formées de deux neurones :

— **un neurone pré-ganglionnaire,** dont le corps cellulaire se trouve dans la substance grise de la moelle, et dont le cylindraxe se termine dans le ganglion étoilé.

— **un neurone post-ganglionnaire,** dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion stellaire, et dont le cylindraxe se termine dans le cœur (l'articulation synaptique des deux neurones se fait dans le ganglion étoilé).

Signalons l'existence de quelques fibres accélératrices dans le vague, d'origine probablement bulbaire :

chez le chien atropiné (l'atropine paralysant les nerfs inhibiteurs), l'excitation du bout périphérique du vague accélère le cœur.

3) **Les nerfs sensibles du cœur**

— **A l'état physiologique,** un sujet bien portant ne perçoit pas le fonctionnement de son cœur, sauf lors de brusques changements de rythme ou de force accrue des contractions cardiaques (au cours d'efforts musculaires).

— **A l'état pathologique,** il peut naître des sensations douloureuses au niveau du cœur.

La topographie des nerfs sensibles du cœur est compliquée : le pneumogastrique contient quelques fibres sensibles, mais leur voie principale se confond avec le trajet des nerfs sympathiques.

Les nerfs sensibles proviennent des plexus sous-péricardiques et endocardiques, et contribuent à former le plexus aortique, puis les nerfs cardiaques, et rejoignent le ganglion stellaire. Ils pénètrent dans la moelle par les rameaux communicants blancs et les racines rachidiennes cervicales inférieures et dorsales supérieures.

Cette topographie est utilisée dans le traitement de nombreuses maladies cardiaques, puisqu'il est possible, par l'ablation du ganglion stellaire ou du plexus aortique, de supprimer à la fois l'action des nerfs de la sensibilité et des nerfs accélérateurs cardiaques [ARNULF, 1964 (2)].

C) VASOMOTRICITÉ CORONARIENNE ET RÉGULATION NEURO-HUMORALE DE LA CIRCULATION CORONAIRE

Les artères coronaires possèdent une musculature lisse, pourvue d'une riche innervation. Elles sont donc vraisemblablement soumises à des phénomènes vasomoteurs. La topographie de ces nerfs et le système auquel ils appartiennent sont mal connus et prêtent à beaucoup de discussions. Les différentes et nombreuses expériences à ce sujet ont donné des résultats contradictoires, dus surtout aux difficultés de l'expérimentation. Le principal problème, quand on cherche à évaluer le contrôle nerveux du débit coronaire, consiste à distinguer les effets myocardiques secondaires (compression extra-vasculaire, rythme du cœur et activité métabolique myocardique) des effets directs des nerfs cardiaques sur les vaisseaux coronaires.

Couramment on admet que les nerfs sympathiques qui se rendent au cœur sont vasodilatateurs, alors qu'ils sont constricteurs partout ailleurs. Mais un certain nombre d'expérimentateurs admettent l'inverse.

I. - HÉMODYNAMIQUE DE LA CIRCULATION CORONAIRE (22)

Le sang coule dans les vaisseaux du cœur en raison de la différence des pressions qui existent dans l'aorte et dans l'oreillette droite. De plus, le cœur est animé de contractions qui provoquent une accélération ou un ralentissement de la circulation coronaire :

— Pendant la diastole, le muscle cardiaque se relâche et le sang passe librement dans les capillaires : il n'y a pas d'obstacle à la circulation sanguine, la pression diminue et la vitesse croît.

— A la fin de la diastole ; le courant veineux se ralentit car la cavité auriculaire se remplit.

— Pendant la systole auriculaire, le sang n'arrive plus, et la valvule de Thebesius l'empêche de refluer vers les sinus veineux coronaires.

— Au début de la systole ventriculaire, le sang pénètre largement et rapidement dans les artères coronaires, mais les vaisseaux et les capillaires à l'intérieur du myocarde sont comprimés par la contraction du ventricule : la vitesse du sang qui s'était accrue brusquement se ralentit, et la pression s'élève.

— L'aspiration thoracique exerce en permanence son action sur l'oreillette droite et les veines superficielles, qu'elle maintient dilatees (exception faite de l'oreillette pendant la durée de sa systole).

Conclusion : l'irrigation est abondante et rapide pendant la diastole, elle est réduite et ralentie pendant la systole.

Cependant, la pression à l'intérieur des vaisseaux coronaires semble garder une valeur suffisante pour vaincre la résistance des capillaires lorsqu'ils sont comprimés par la contraction ventriculaire.

II. - REGULATION DE LA CIRCULATION CORONAIRE PROPREMENT DITE

Tout produit agissant sur la circulation générale, et à fortiori chaque substance considérée comme vasodilatatrice, est susceptible de modifier le débit coronaire.

Le débit coronaire est fonction :

— de la pression aortique à l'origine des deux artères,
— de la « résistance » du réseau coronaire.

En supposant que la pression aortique et la viscosité du sang demeurent constantes, la résistance du système coronaire est fonction du tonus du vaisseau, qui détermine sa capacité de constriction et de dilatation.

A cette composante **intrinsèque** de la résistance coronaire, qui est commune à tous les territoires vasculaires, s'ajoute dans ce cas particulier une seconde composante **extrinsèque** : la contraction du myocarde.

Les changements de taille des vaisseaux dus aux changements du tonus vasomoteur sont généralement considérés comme actifs, tandis que ceux qui sont provoqués par la compression externe sont considérés comme passifs (11).

Les facteurs essentiels déterminant le débit coronaire peuvent, pour la commodité, être classés comme suit [BERNE, 1964 (4)] :

1) les facteurs physiques,
2) les facteurs nerveux et neuro-humoraux,
3) les facteurs myogéniques,
4) les facteurs métaboliques.

Dans l'organisme, ces facteurs sont étroitement liés.

a) **Pression de perfusion**

Il est admis depuis longtemps que :

— toute hypertension entraîne une augmentation du débit,
— toute hypotension entraîne une diminution du débit.

Mais il existe des différences d'opinionss considérables concernant l'importance de la pression de perfusion :

— pour les uns [CROSS, 1961 (14)], la « force de pression » coronarienne est le seul facteur important dans la détermination du débit coronaire, (le terme « force de pression » désignant la différence des pressions aortique et intraventriculaire gauche). Ils ne semblent pas faire intervenir la pression intramyocardique à l'intérieur de la paroi ventriculaire, qui s'oppose à l'arrivée du sang dans les coronaires.

— pour d'autres [GREGG, 1961 (21)], c'est l'accroissement du retour veineux — la pression de perfusion ou pression aortique

demeurant constante — qui provoque une élévation du débit coronaire.

La question si controversée de la présence ou de l'absence d'auto-régulation dans le lit coronaire est constamment liée à la question de la pression de perfusion :

GRAYSON et MENDEL (20), utilisant la conduction thermique produite par un thermo-couple chauffé comme indicatrice du débit coronaire dans la paroi ventriculaire d'un cœur de lapin (thorax ouvert), n'ont pas observé d'auto-régulation, mais la pression artérielle se trouvait fortement diminuée par la perte de sang de l'animal.

Au contraire, ECKEL (15) a, en 1949, démontré l'existence d'une autorégulation sur un cœur de chien à thorax ouvert. Il a fait varier la pression de perfusion dans les artères coronaires, pourvues de canules, sans modifier la sortie cardiaque du sang, le rythme du cœur, ni la pression artérielle systémique. En présence d'augmentations soudaines de la pression de perfusion, le débit coronaire s'élevait rapidement, mais revenait ensuite au niveau normal malgré le maintien de la forte pression de perfusion. Des diminutions brusques et continues de la pression de perfusion amenaient également des diminutions rapides du débit coronarien, mais suivies du retour du débit à un niveau normal.

b) **Rôle du rythme des contractions**

Nous nous trouvons en présence de résultats apparemment contradictoires :

— L'augmentation du rythme cardiaque a un effet négligeable sur le débit coronaire.

— L'abolition des contractions coordonnées, au moyen de la fibrillation ventriculaire, aboutit à une augmentation du débit coronaire.

— L'accélération du rythme cardiaque (la pression de perfusion demeurant constante) entraîne une augmentation du débit coronaire et de la consommation myocardique en O_2.

c) **Rôle de la force des contractions**

On sait depuis longtemps que le débit coronaire est affecté par les contractions cardiaques. Cependant, l'importance de la compression rythmique des vaisseaux coronaires dans la régula-

tion du débit sanguin par l'intermédiaire du myocarde est une question non encore réglée :

— pour certains chercheurs, la force des contractions est **agissante.** Les contractions puissantes expulsent plus de sang dans les vaisseaux « intramuraux », et permettent un remplissage plus important au cours de la diastole, provoquant ainsi une augmentation du débit coronaire.

— pour d'autres, la force des contractions a un **effet nul.** ECKSTEIN, 1950 (17) a étudié (sur un chien au thorax ouvert) les effets de la contraction ventriculaire sur le débit coronaire, dans des vaisseaux dilatés au maximum. D'après lui, l'augmentation de la force contractile, provoquée par la stimulation du nerf sympathique, aboutit à :

- un accroissement du débit veineux du sinus coronaire,
- une diminution de l'arrivée sanguine dans l'artère coronaire gauche,
- un effet total nul.

— pour d'autres enfin, la force des contractions est **inhibitrice.** La contraction myocardique exercerait une diminution du débit coronaire.

2) FACTEURS NERVEUX ET NEURO-HUMORAUX

Ils règlent le tonus des fibres musculaires lisses (9).

Tous les autres facteurs demeurant constants, les changements de tonus des vaisseaux coronaires affectent le débit coronaire, qui varie directement avec la capacité du lit vasculaire (8) :

— l'augmentation du tonus provoque une vasoconstriction des vaisseaux et réduit le débit,

— la diminution du tonus entraîne une vasodilatation et une augmentation du débit.

a) Bases anatomiques de l'innervation des artères coronaires

Selon ARNULF, 1958 (1), l'innervation des coronaires provient :

— des nerfs sympathiques cervicaux,
— du ganglion stellaire,
— des 4 ou 5 premiers ganglions dorsaux,
— des pneumogastriques et des récurrents.

La plupart des filets sympathiques ou vagaux destinés aux coronaires se rassemblent et s'anastomosent devant la crosse de l'aorte avant d'atteindre ces artères, et forment le plexus pré-aortique.

Une deuxième série de filets venus du sympathique droit et des récurrents passe derrière l'aorte pour former sous elle un plexus sous-aortique, situé au niveau du quadrilatère de Wrisberg. Ces derniers filets se rendent aux coronaires après s'être anastomosé avec le plexus pré-aortique.

Le plexus pré-aortique est lui-même formé de 4 ou 5 filets venant du sympathique et du pneumogastrique gauches, auxquels se joignent quelques filets provenant du sympathique et du récurrent droits. Ces filets croisent perpendiculairement la crosse de l'aorte à sa partie moyenne en dedans du pneumogastrique, puis s'anastomosent largement entre eux en avant de l'aorte, à la paroi de laquelle ils sont directement accolés.

Les filets coronariens propres partent des plexus pré- et sous-aortiques. Ils passent en avant ou en arrière de l'artère pulmonaire et de sa branche droite avant de se diriger vers les coronaires. Quelques filets peuvent passer en avant de l'aorte ascendante pour se diriger vers la coronaire droite.

b) **Rôle de cette innervation**

α) **Le vague**

Certains chercheurs pensent, après expérimentation sur des cœurs en état de fibrillation (la pression de perfusion demeurant constante), que la stimulation du nerf vague périphérique entraîne une augmentation du débit coronaire (38).

Les études les plus récentes laissent cependant à penser que la stimulation du vague chez le chien est sans effet sur la résistance coronarienne.

β) **Innervation orthosympathique**

Les effets de la stimulation de ces nerfs sont très controversés (1, 25, 42).

L'opinion la plus générale est que la stimulation des nerfs accélérateurs ou l'administration intra-coronarienne d'adrénaline ou de noradrénaline produit une vasodilatation coronaire. Cependant, il existe des divergences considérables quant à la cause de

la dilatation. Elle peut être un effet direct, ou un effet secondaire associé pour une part plus ou moins grande à une augmentation de l'activité métabolique du myocarde. La majorité des physiologistes penchent pour un effet directement vasodilatateur sur les vaisseaux du cœur.

Il y a cependant des raisons de mettre en doute ce point de vue, à la lumière de plusieurs rapports récents.

SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY, 1961 (44) prétendent avoir identifié physiologiquement et pharmacologiquement trois différents types de filets sympathiques cardiaques chez le chat et le chien :

— **deux de ces types** semblent être des fibres préganglionnaires vasomotrices sympathiques, qui forment des synapses avec des neurones post-ganglionnaires, dans le cœur ou près du cœur.

— **le troisième type,** formé de neurones sympathiques post-ganglionnaires, produit l'accélération cardiaque, et accroît la force contractile du myocarde.

Ces chercheurs ont distingué les fibres préganglionnaires, qui provoquent une vasoconstriction coronarienne, des fibres accélératrices post-ganglionnaires en faisant varier l'intensité et la fréquence de la stimulation :

— à faible voltage (0,1 à 2 volts) et basse fréquence (de 1 à 6 par seconde), la stimulation des branches cardiaques du ganglion stellaire produit une diminution de l'arrivée sanguine dans les artères coronaires, ainsi qu'une diminution du sang veineux, sans changement concomitant du rythme du cœur, de la pression sanguine ou de la consommation du cœur en O_2.

— Si on élève le voltage jusqu'à 5... 20 volts, et la fréquence jusqu'à 6... 20 par seconde, les fibres accélératrices sont stimulées et provoquent une augmentation du débit, associée à une augmentation de la pression sanguine et de consommation en O_2 du myocarde.

Les résultats obtenus avec un haut voltage et une forte fréquence répètent ceux qui ont été obtenus par l'administration d'adrénaline et de noradrénaline.

Les fibres préganglionnaires qui provoquent la vasodilatation pure sont caractérisées par une réponse à une stimulation de faible intensité et de basse fréquence, du même ordre que les fibres

purement vasoconstrictrices, et par une diminution de la différence en O_2 artério-veineuse, la pression sanguine demeurant inchangée.

Puisque les fibres préganglionnaires vasoconstrictrices et vasodilatatrices sont de seuil égal, et puisque l'effet vasoconstricteur est prédominant, ces chercheurs n'ont pu faire la démonstration d'un effet purement vasodilatateur que dans quelques cas.

D'après les travaux de BRACHFELD, 1960 (9), l'effet total tonique des fibres cardiaques est un effet de vasoconstriction. L'activité tonique des nerfs sympathiques à l'égard des vaisseaux coronaires a également été signalée par SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY (45, 46). En harmonie avec ces résultats, sur le rôle des nerfs sympathiques cardiaques, sont plusieurs rapports publiés récemment sur l'effet d'une injection d'adrénaline ou de noradrénaline sur la circulation coronarienne.

GARCIA-RAMOS, 1950 (19) observe une diminution transitoire initiale du débit coronaire dans le cœur battant, après injection intra-coronaire d'adrénaline, tandis que sur le cœur fibrillant (sur lequel l'effet inotrope du produit est faible), il constate seulement une diminution du débit coronaire.

BERNE, 1958 (5) a également obtenu, au moyen d'adrénaline et de noradrénaline une diminution du débit coronaire. De plus, l'utilisation de ces composés sur un cœur de chien intact fibrillant a permis de constater une diminution initiale du débit coronaire, suivie d'une vasodilatation notable et prolongée. Cette vasodilatation était ultérieurement associée à une diminution de la PO_2 du sang du sinus coronaire et à une augmentation de la consommation du myocarde en O_2. Si l'adrénaline et la noradrénaline avaient été nettement vasodilatatrices, on se serait alors attendu à observer un accroissement initial du débit et une augmentation de la pression en O_2 du sang du sinus coronaire.

En résumé, il semble que l'effet des nerfs sympathiques soit avant tout vasoconstricteur, et probablement dû au dégagement de noradrénaline à la terminaison des fibres post-ganglionnaires ; les fibres sympathiques décrites par SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY pouvant représenter les fibres sympathiques cholinergiques, dont la présence a été constatée dans le muscle squelettique par d'autres chercheurs.

Des études ont été publiées récemment, qui prétendent établir la présence de réflexes intra-coronaires [GREGG (21), SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY (43)] :

— le réflexe obtenu à partir du sinus coronaire, qui sert à établir la pression sanguine (caractérisé par sa nature de « tout ou rien »).

— le réflexe du sillon coronaire gauche, qui sert à maintenir la pression à un niveau donné.

En dépit de leurs différentes propriétés, ces deux réflexes forment une unité fonctionnelle, dans la mesure où le réflexe dépresseur coronarien est capable de régler l'effet du réflexe sinusal coronarien. Le vague jouerait un rôle spécifique dans l'obtention de ces résultats.

L'existence de réflexes intra-coronariens locaux n'est pas encore considérée comme prouvée à l'heure actuelle : des expériences plus concluantes sont nécessaires pour démontrer leur présence chez l'animal normal.

Conclusion

Il nous faut insister sur le fait que malgré l'action des nerfs sympathiques sur les vaisseaux coronariens, la régulation du débit coronaire est remarquable sur un cœur dénervé. Il apparaît donc que si les nerfs exercent un contrôle, ils ne sont pas l'élément de base des changements dans la « résistance » coronaire qui se produit lors de modifications du métabolisme myocardique, ou dans le ravitaillement en O_2 du cœur.

3) FACTEURS MYOGÉNIQUES

Nous ne pouvons que les mentionner ici.

En effet, l'un des mécanismes possibles liés à la régulation du débit coronaire est la réponse directe du muscle lisse vasculaire à un changement de pression transmurale intra-vasculaire.

Pour certains chercheurs, la réponse myogénique est déjà la responsable principale de l'autorégulation du débit sanguin dans le rein, l'intestin, le cerveau et les muscles du squelette.

4) FACTEURS MÉTABOLIQUES

De nombreuses expériences ont mis en évidence le rôle important de l'activité métabolique du myocarde dans la détermination du débit coronaire [JOURDAN, 1961 (26), HILTON, 1945 (23)].

De plus, le muscle cardiaque semble être anatomiquement adapté à une forme de contrôle intrinsèque de son ravitaillement sanguin par le court chemin de diffusion entre le sang perfusant et l'intérieur de la cellule myocardique. (Le myocarde a un réseau capillaire très étendu : un capillaire par fibre musculaire).

Dans des expériences au cours desquelles le rythme du cœur et la pression sanguine demeuraient constants, SHIPLEY et GREGG, 1945 (42) ont constaté que la stimulation du sympathique produisait une augmentation du débit coronaire, de la consommation en O_2 myocardique et de la vigueur de la contraction myocardique. Ils en conclurent que l'accroissement du métabolisme cardiaque était responsable de la vasodilatation coronaire en produisant de l'hypoxie cardiaque comme conséquence de l'augmentation du prélèvement en O_2.

L'hypoxie est considérée comme le plus puissant stimulant physiologique qui provoque la vasodilatation des vaisseaux coronaires. En effet, si l'on soumet des chiens à une respiration artificielle insuffisante en O_2, on observe une augmentation du débit coronaire de 70 % pour une quantité de 10 % d'O_2. Pour une proportion de 5 % d'O_2, l'augmentation du débit atteint 300 % (11).

Cependant, le mécanisme d'action de l'O_2 est très discuté :

— pour certains, il y aurait une production de métabolites vasodilatateurs non volatils pendant l'hypoxie.

— pour d'autres, la pression réduite de l'O_2 agirait directement sur la paroi du vaisseau et abaisserait le tonus des vaisseaux coronaires. HILTON et EICHOLTZ, 1945 (23) pensent que la basse pression en O_2 dans le système artériel agit directement sur la musculature lisse des vaisseaux.

— BERNE, 1957 (6) a récemment démontré que la réduction du contenu en O_2 du sang dans les artères coronaires n'a pas d'effet en elle-même sur le tonus coronaire, du moment que le myocarde reçoit une quantité adéquate d'O_2. Il constate que le débit coronaire augmente quand le contenu en O_2 du sang vei-

neux coronaire tombe au-dessous de ses valeurs normales, quelle que soit la pression en O_2 du sang artériel, fait qui laisse à penser que dans l'hypoxie, il existe un rapport entre le contenu en O_2 du sang veineux et la résistance coronaire. Comme il est probable que la dilatation des veinules ou des veines coronaires ne peut, dans les conditions physiologiques, engendrer une réduction de la résistance coronaire aussi nette que dans les expérimentations, et comme le contenu en O_2 du sang veineux coronaire est le reflet exact du contenu en O_2 du tissu myocardique, BERNE et ses coéquipiers (6) pensent que la vasodilatation qui apparaît dans l'hypoxie peut être attribuée à la réduction en O_2 des cellules du tissu myocardique.

L'hypoxie myocardique peut donc conduire à la formation ou à la libération par le myocarde de substances vaso-actives, qui pourraient provoquer une dilatation en agissant directement sur la fibre musculaire lisse.

b) **Rôle du CO_2**

Les observations faites jusqu'ici peuvent se résumer comme suit :

— Dans le cœur intact, l'hypercapnie n'a aucun effet.

— Dans le cœur isolé, l'hypercapnie produit une légère augmentation du débit coronaire.

— Sur un chien à thorax ouvert, certains chercheurs (18) ont imaginé un dispositif assez compliqué permettant à l'oreillette et au ventricule droits de ne recevoir que du sang coronaire veineux :

Au moyen d'un cathéter introduit par la veine jugulaire droite jusqu'aux veines caves supérieure et inférieure, ils font dériver le sang veineux provenant des veines caves vers un réservoir extérieur, maintenu à température constante. A partir du réservoir, le sang est envoyé directement dans les artères pulmonaires. Ainsi ne recueille-t-on dans l'oreillette et le ventricule droits que du sang veineux coronaire, dont on mesure le débit au niveau de l'artère pulmonaire principale.

Dans ces conditions, l'hypercapnie fait apparaître une diminution de la résistance coronaire.

Il est actuellement admis que CO_2 augmente le débit coronaire ; il agirait :

— soit par une augmentation de la pression en CO_2,
— soit par une diminution du Ph.

c) **Histamine**

On a découvert récemment la présence d'un métabolite vaso-dilatateur stable, transporté par le sang, qui prend origine chez l'homme dans les tissus ischémiques. Cette substance s'est révélée être de l'histamine.

Dans le cas du cœur hypoxique et ischémique, aucune substance vaso-dilatatrice analogue n'a été découverte.

d) **Ions**

α) **L'ion K**

Certains chercheurs ont noté qu'à faibles concentrations l'ion K produisait de la vaso-dilatation dans la circulation coronaire. KJELLMER (30) a repris les recherches sur le rôle du K dans la régulation métabolique du débit coronaire et du débit sanguin dans le muscle squelettique. Sa conclusion est que sur le muscle au travail, une partie considérable de l'augmentation du débit fait intervenir une libération de K.

Cependant, il paraît prématuré d'accepter cette conclusion en raison du faible nombre des observations présentées.

β) **Effets d'un certain nombre de cations et d'anions** (31, 41).

Les aspartates semblent augmenter le débit coronaire dans certaines conditions.

Le calcium, sous forme de bi-aspartate est considéré par certains chercheurs comme vasodilatateur, par d'autres comme vaso-constricteur.

e) **Polypeptides**

La présence dans les tissus et le sang de polypeptides vaso-actifs a fait naître beaucoup d'intérêt quant à leur action possible dans la régulation locale du débit sanguin. Des études ont été faites, entre autres sur la bradykinine.

Malheureusement, les résultats jusqu'ici obtenus sont si contradictoires qu'on ne peut les utiliser.

f) Adénine nucléotide

La libération par le myocarde d'adénine nucléotide (les dérivés de l'adénosine sont connus pour être vasodilatateurs) est considérée comme un facteur physiologique important de la vasomotricité coronaire.

Conclusion

La résolution du problème de la régulation du débit coronaire dans le cœur normal doit attendre le résultat de recherches plus complètes, à la fois dans les domaines physiologique et bio-chimique. Mais d'ores et déjà, nous pouvons affirmer le caractère primordial de l'autorégulation, et du contenu en oxygène du tissu myocardique.

CHAPITRE II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION CARDIOVASCULAIRE DE LA COMPLAMINE

I. - ÉTUDE DE L'ACTION CORONARODILATATRICE DE LA COMPLAMINE

De nombreuses techniques sont utilisées dans la détermination des changements de calibre des vaisseaux coronaires, mais aucune n'est totalement satisfaisante, car toutes placent le cœur dans des conditions extra-physiologiques (CHARLIER : « Coronary Vasodilatators », 1 vol., 208 pp. Perganon Press - Oxford, 1961).

D'une façon schématique, nous distinguons deux techniques :

1) **la technique du cœur « in situ »** (13, 11, 24, 32)

qui laisse le cœur en place, pourvu de toutes ses connections vasculaires et nerveuses.

Cette technique est théoriquement plus satisfaisante, mais elle ne résout pas tous les problèmes. De plus, elle est longue, et très délicate à réaliser.

2) **la technique de Langendorff** (11)

caractérisée par sa simplicité. Elle consiste en une perfusion du cœur isolé de mammifère, pour étudier les variations du rythme et de l'amplitude des contractions, ainsi que le débit coronaire.

L'efficacité d'un médicament introduit dans l'organisme en vue d'améliorer l'irrigation myocardique est d'abord subordonnée à

son pouvoir dilatateur des artères coronaires, mais aussi à l'influence que peut avoir ce médicament sur la pression aortique en modifiant les résistances périphériques ou l'activité contractile du myocarde (28, 29).

D'autre part, un produit provoquant la vasodilatation coronaire, mais diminuant la pression aortique risque d'être préjudiciable à la nutrition myocardique. Le problème se complique encore du fait que les variations du travail fourni par le cœur retentissent elles-mêmes sur la circulation myocardique par la libération accrue ou diminuée de métabolites (28).

Il est donc nécessaire, pour savoir si un médicament améliore les conditions circulatoires du myocarde, d'en examiner les effets sur le volume sanguin qui traverse le muscle cardiaque par unité de temps sur l'animal entier, et de mesurer de façon concomitante la pression aortique et le travail cardiaque.

Les recherches que nous avons consacrées au nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline vérifient cette nécessité : alors qu'après expérimentation sur le cœur « in situ », nous avons trouvé une action vasodilatatrice coronarienne du produit, sur le cœur isolé, nous avons constaté la plupart du temps une réduction du débit coronaire.

II. - ÉTUDE DE L'EFFET PROTECTEUR DU MYOCARDE CONTRE L'ANOXIE CURARIQUE CHEZ LA SOURIS

Une injection intra-péritonéale de d-tubocurarine paralyse le diaphragme et les muscles intercostaux de la souris, ce qui met le cœur en état d'anoxie.

Dans ces conditions, il est possible d'étudier quelle action la **Complamine** peut avoir sur la durée de survie du cœur.

III. - ÉTUDE DE L'EFFET PROTECTEUR DE LA COMPLAMINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

On provoque expérimentalement chez le chien une fibrillation auriculaire, puis on étudie si une injection de **Complamine** peut raccourcir la durée de cette fibrillation, ou même la supprimer.

A) ACTION VASODILATATRICE DE LA COMPLAMINE SUR LE CŒUR in situ

1) Schéma de l'expérience

Nous perfusons l'artère interventriculaire gauche avec le sang carotidien du même animal, et nous mesurons les variations de débit au niveau de l'artère interventriculaire gauche, à l'aide du rotamètre de SHIPLEY et WILSON (39).

En outre, pendant toute la durée de l'expérience, nous enregistrons la pression artérielle fémorale et la fréquence cardiaque par électro-cardiographie.

2) Protocole opératoire

a) Préparatifs

Nous sélectionnnons un chien d'une certaine taille, pour obtenir des artères coronaires d'une dimension suffisante. Nos essais avec la **Complamine** ont utilisé 5 chiens, dont le poids s'échelonnait entre 14,5 kg et 21,5 kg.

L'anesthésie est pratiquée au moyen de chloralose-uréthane par injection intra-veineuse. Nous plaçons immédiatement une canule dans la veine saphène externe gauche, en vue des injections ultérieures. Le chien est couché sur le côté droit, il a la partie gauche du thorax tondue, ainsi que la base du cou.

On incise la partie médiane du cou, pour dégager l'artère carotide gauche et la trachée. On place deux fils sous cette artère, et deux sous la trachée, afin de fixer la canule trachéale, que l'on met en place immédiatement.

On pratique alors une incision de 15 cm environ au niveau du 4° espace intercostal. On sépare les fibres musculaires, et on les ligature avec de la ficelle. Il faut alors ouvrir la plèvre, et établir aussitôt la respiration artificielle. Un écarteur est mis en place pour maintenir une ouverture suffisante.

Après avoir écarté les lobes du poumon qui cachent en partie le cœur (malgré la diminution du débit obtenu par l'emploi de la pompe respiratoire, on sépare le nerf phrénique du péricarde qui recouvre l'auricule et on l'écarte vers le haut.

C'est le moment d'inciser le péricarde, dont les bords coupés sont fixés aux lèvres de la plaie cutanée par 3 ou 4 points, de façon à surélever et à immobiliser le cœur.

On fixe alors une pince serrefine à l'auricule gauche, à laquelle on attache un poids de 15 g par un fil de 30 cm environ. On fait pendre ce poids par-dessus le dos de l'animal, afin de relever l'auricule et de dégager le sillon interventriculaire gauche. L'épicarde est ensuite incisé avec précaution, au moyen de ciseaux très fins. Le bord coupé de l'épicarde est maintenu par une pince hémostatique, qui aide à immobiliser le cœur. Il s'agit ensuite de disséquer et de dégager les adhérences conjonctivales et graisseuses qui fixent la portion de l'artère interventriculaire où nous allons introduire la canule : on libère ainsi 8 à 10 mm de l'artère interventriculaire gauche, le plus près possible de la division du tronc coronaire gauche, de façon à pouvoir perfuser une longueur assez grande de cette artère. Cette dissection est très délicate, car il faut éviter d'inciser la ou les branches perforantes, collatérales de l'artère interventriculaire gauche, qui se trouvent à ce niveau, et la veine qui côtoie l'artère dans le sillon interventriculaire gauche. Quand elle est terminée, on passe deux fils sous la portion dégagée : l'un d'eux sera utilisé ultérieurement pour ligaturer l'artère, l'autre, pour fixer la canule dans l'artère.

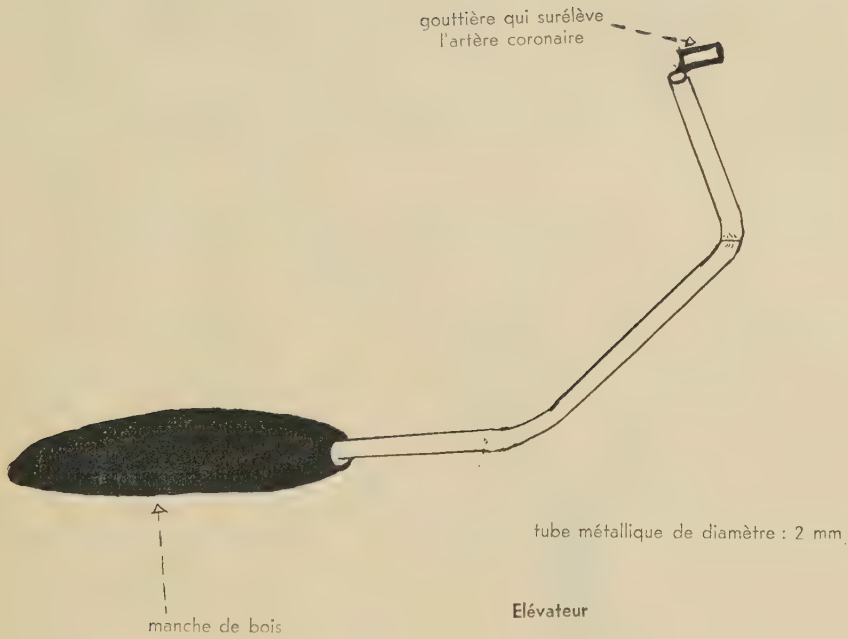
On injecte alors l'héparine en intra-veineuse, à la dose de 5 mg/Kg. On place une canule de verre remplie de sérum physiologique hépariné dans l'artère carotide gauche. Cette canule est reliée au rotamètre par un tube de caoutchouc, et va permettre de remplir le rotamètre de sang.

b) **Perfusion coronaire**

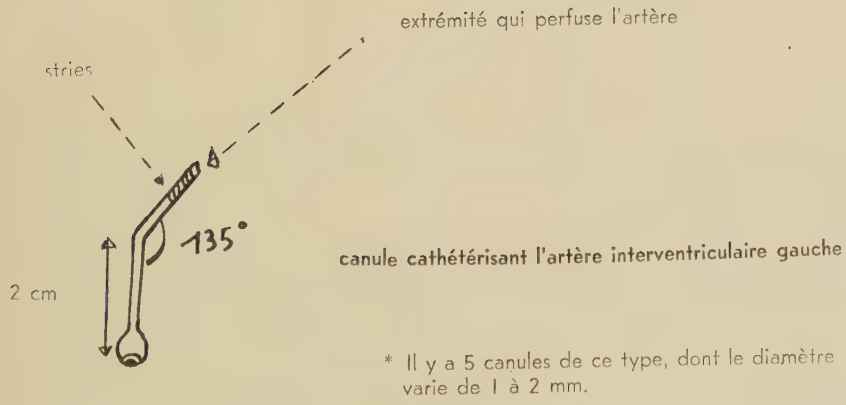
Nous avons dû nous livrer à plusieurs essais avant de mener à bien cette phase de l'opération.

Pendant que l'opérateur ligature l'artère interventriculaire, un aide injecte en I.V. de l'acétylcholine aux doses de 10 à 16 mg pour des chiens pesant de 15 à 20 Kg.

Au bout de quelques secondes, le cœur cesse de battre, puis reprend ses mouvements quelques secondes après. Pendant cet arrêt, un aide surélève d'une main la portion de l'artère dégagée avec un petit élévateur spécial, ce qui évite à l'opérateur le risque de trop inciser transversalement le vaisseau, et de l'autre



Elévateur



canule cathétérisant l'artère interventriculaire gauche

* Il y a 5 canules de ce type, dont le diamètre varie de 1 à 2 mm.

Fig. 4. — **Instruments utilisés pour la perfusion.**

main, saisit la paroi supérieure de l'artère avec une petite pince aux mors dentés. L'opérateur, après avoir incisé, introduit la canule, tout en tendant de l'autre main le fil qui a servi à ligaturer

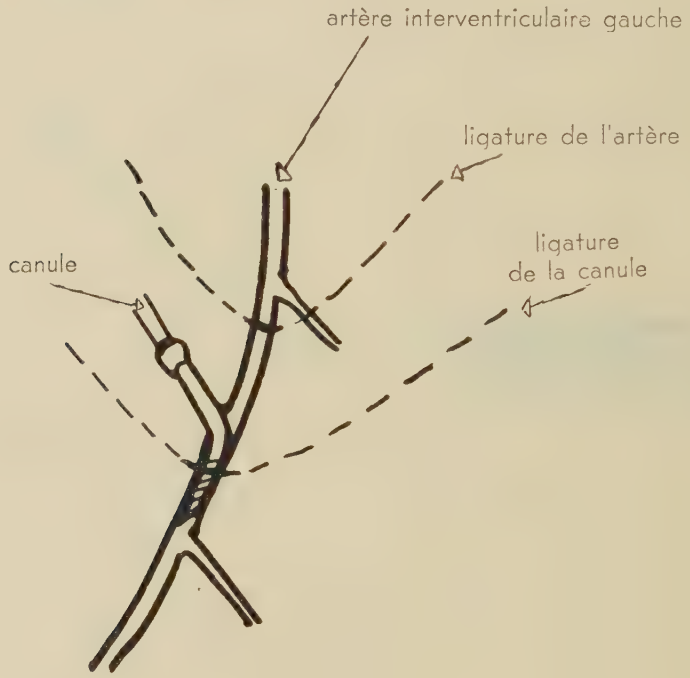


Fig. 5.

l'artère, de façon à faciliter le passage de la canule. Un autre aide ligature alors la canule avec le deuxième fil passé sous l'artère interventriculaire.

On établit immédiatement la perfusion, mais il faut vérifier la position de la canule par rapport à la direction de l'artère. Cette canule est d'un type spécial : elle est métallique et présente des spires en relief ; elle forme un angle obtus (fig. 4).

Le temps pendant lequel la circulation coronaire peut être arrêtée ne dépasse pas 10 secondes, autrement le cœur fibrillerait. L'opération de mise en place de la canule ne doit donc pas dépasser 10 secondes, ce qui implique les gestes rapides et parfaitement coordonnés de l'opérateur et de ses aides.

La perfusion établie, on enlève la pince qui écartait l'auricule, et on relâche le sac péricardique pour que le cœur retrouve sa

position normale. L'écarteur est enlevé, et on bouche la plaie thoracique avec du coton imbibé de sérum physiologique.

Nous placons ensuite une sonde fémorale, reliée à un électromanomètre, dans l'artère fémorale gauche, et la faisons remonter le plus loin possible. Ceci nous permettra de mesurer les variations de la pression artérielle.

L'opération dure de 1 h 30 à 2 h.

c) **Enregistrement et appareils enregistreurs**

Nous enregistrons trois facteurs :

— le débit coronaire (au niveau de l'artère interventriculaire gauche),

— la pression artérielle (au niveau de l'artère fémorale gauche),

— l'activité électrique, par électrocardiographie.

(La vitesse de déroulement du papier ne nous permet malheureusement pas d'évaluer la fréquence, mais nous pouvons contrôler l'activité électrique du cœur).

Nous avons procédé à cinq enregistrements :

— le 15.12.64, sur une chienne de 14,5 kg, 18 mois
— le 17.12.64, sur un chien de 18,5 kg, 2 ans
— le 28.12.64, sur un chien de 19 kg, âgé
— le 29.12.64, sur un chien de 21 kg, 5 ans
— le 30.12.64, sur un chien de 22,5 kg, 3 ans et 1/2.

Les **appareils enregistreurs** que nous avons utilisés étaient les suivants :

Le rotamètre de SHIPLEY et WILSON (39)

Cet appareil est muni d'un petit flotteur dont les déplacements verticaux sont proportionnels à la vitesse du sang, et dont la position est détectée électromagnétiquement (description détaillée dans : « Methods in medical research », volume 8, p. 346 à 351). Les variations de débit sont « injectées » dans l'électromanomètre. Nous obtenons ainsi une représentation graphique des variations du débit coronaire.

L'électromanomètre à capacité RACIA

Il permet d'enregistrer graphiquement la pression artérielle et l'électrocardiogramme du chien en dérivation D_2 (par des épingles

que nous fixons aux deux membres antérieurs et au membre postérieur gauche de l'animal, grâce à l'électrocardiographe qui est branché sur l'électromanomètre.

Nous avons pu facilement, à l'aide de ces dispositifs, étudier l'action de la **Complamine,** que nous injections soit dans l'artère interventriculaire gauche, soit dans la veine saphène externe gauche. Nous pouvions aussi, au moyen d'autres injections intra-coronariennes, comparer son action à celle de substances dont l'effet est déjà connu.

3) Inconvénients de cette technique

— L'animal est sous anesthésie, et soumis à une respiration artificielle.

— Il perd beaucoup de sang parce qu'il a été hépariné (à la dose de 5 mg/Kg). Les plaies cutanées et conjonctivales saignent beaucoup malgré les précautions prises.

— La dissection et l'incision de l'artère interventriculaire gauche sectionnent des filets nerveux.

— La perfusion de l'artère interventriculaire se fait sous l'influence de la pression carotidienne, qui est soumise à des variations dues à l'état du réseau capillaire périphérique et à la force de la contraction myocardique.

— Nous n'enregistrons pas le débit coronaire total, mais le débit artériel interventriculaire gauche.

Il nous est cependant possible de déterminer la proportion existant entre le système artériel coronaire non perfusé et la partie perfusée.

A cette fin, nous avons injecté dans les troncs coronaires gauche et droit des résines vinyliques mises en solution dans de l'acétone et du méthyléthylcétone.

Cette technique est décrite dans : « Utilisation des résines synthétiques dans les techniques d'injection corrosion », de J. POULHÈS (40).

Nous injectons dans le réseau artériel coronaire, préalablement vidé et rincé avec du sérum physiologique et de l'acétone, un mélange de :

14 parties de VYHH,
6 parties de VYNS,

en solution dans 85 parties d'acétone et 15 parties de méthyl-éthylcétone, auquel nous avons ajouté un colorant bleu ou rouge. Le mélange obtenu est assez fluide, et peut être injecté grâce à un tube en matière plastique de fin diamètre que l'on peut enfoncer dans le tronc coronaire et l'artère coronaire droite.

Le cœur ainsi injecté est d'abord plongé dans une solution salée (la concentration en sel est approximativement réglée pour que la pièce flotte entre deux eaux). Puis, 48 heures après, il est placé dans une solution d'acide chlorhydrique du commerce. On ne l'en retire que lorsqu'il ne reste plus que le moulage du réseau coronaire. On obtient ainsi un réseau de deux couleurs, la partie perfusée étant rouge et l'autre bleue. Il ne reste plus qu'à les séparer et à les peser.

Les expériences auxquelles nous nous sommes livrés (dans lesquelles nous avons toujours perfusé une proportion identique du réseau coronaire artériel) nous ont fourni les chiffres suivants :

Dates	le 30.12.64	le 24.2.65	le 26.2.65	le 1.365
Poids du cœur	....	55 g	61,35 g	127,2 g
—	—	—	—	—
Partie perfusée	0,1893 g	0,0741 g	0,0881 g	0,1929 g
Partie non perfusée ...	0,7750	0,2403	0,2357	0,5489
Rapport des deux parties	0,244	0,308	0,373	0,351

Fig. 6.

Nous voyons que le rapport de la partie perfusée sur la partie non perfusée est pratiquement constant.

D'autre part, dans 3 cœurs sur les 4, nous avons trouvé une artère auriculo-ventriculaire gauche plus importante que l'artère interventriculaire gauche, si bien que nous pouvons nous demander s'il ne serait pas plus indiqué de perfuser l'artère auriculo-ventriculaire gauche plutôt que l'artère interventriculaire gauche, malgré sa position incommode pour l'opérateur et la graisse qui la recouvre.

4) **Résultats** (voir tableaux I et II)

Sur cinq sujets nous avons étudié les effets de la Complamine, administrée soit par injections intra-coronaires soit par injections intra-veineuses :

TABLEAU I

Perfusion de l'artère interventriculaire gauche.
Complamine en intra-coronaire

Dates des expériences	N° des expér.	Poids du sujet	Doses administrées	Augmentation maxima de débit évaluée en pourcent des débits initiaux	Durée d'action	Variation de P A après l'injection
—	—	—	—	—	—	—
15.12.64	1	14,5 Kg	0,1 mm³ = 15 mg	+ 54 %	3 s	+
			0,2 = 30 mg	+ 52 %	3,45 s	+
			0,3 = 45 mg	+ 12,5 %	15,6 s	+
			0,5 = 75 mg	0	1,24 mn	—
			1 = 150 mg	+ 26 %	21,9 s	+
17.12.64	2	18,5 Kg	0,2	+ 10,3 %	6 s à 3,6 mn	+
			0,5	+ 34,3 %	15,5'' à 1 mn	+
			1	+ 12,8 %	10,75'' à 1,18 mn	—
28.12.64	3	19 Kg	0,2	+ 80,7 %	6,5 s	+
			0,5	+ 10,5 %	1,27 mn à 10 mn	—
			1	+ 58,7 %	1,02 mn	+
29.12.64	4	21 Kg	0,1	+ 8,5 %	25,5 s	+
			0,2	+ 61,5 %	1,5 mn	+
			0,5	+ 50 %	4,05 s à 9,58 mn	+
			1	+ 23,5 %	9 mn	+
30.12.64	5	22,5 Kg	0,2	+ 45,6 %	6,65 s	—
			0,5	+ 75,4 %	4,9 s	+

CHIEN N° 1, le 15.12.64.

Chienne pesant 14,5 kg. - 18 mois.

Nous avons fait 5 injections de Complamine, de 0,1 mm³ (15 mg) à 1 mm³ (150 mg).

Les doses de 0,1 mm³ et 0,2 mm³ ont provoqué une augmentation de débit de 50 % pendant 3 secondes, et une légère augmentation de la pression artérielle.

Les doses de 0,3 mm³ - 0,5 mm³ - 1 mm³ ont eu une action beaucoup moins nette :

0,3 mm³ a augmenté le débit de 12,51 % pendant 15,6 secondes.

Pour 0,5 mm³, il n'y a eu aucun changement du débit coronaire, mais la pression artérielle a légèrement diminué.

Pour 1 mm³, il y a eu une augmentation de débit de 26 % pendant 21,9 secondes. La pression artérielle n'a pratiquement pas varié.

CHIEN N° 2, le 17.12.64.

Chien mâle pesant 18,5 kg. - 2 ans.

Les injections intra-coronaires de 0,2 - 0,5 - 1 mm³ augmentent le débit coronaire respectivement de 10,3 % - 34,3 % et 12,8 % pendant quelques secondes. A la suite des injections 0,2 et 0,5 mm³ on observe une légère augmentation de la pression artérielle.

L'injection, en intra-veineuse, de 72,9 mg/Kg diminue le débit coronaire de 44 % pendant 7,2 secondes et provoque une chute de la pression artérielle. (Mais il convient de remarquer que l'animal avait déjà reçu une dizaine d'injections intra-veineuses et intra-coronaires de substances diverses).

CHIEN N° 3, le 28.12.64.

Chien mâle pesant 19 kg. - Agé.

La première injection de 0,2 mm³, et la troisième, de 1 mm³, augmentent le débit coronaire de 80,7 % et de 58,7 % pendant 6,5 secondes et 1,02 minute.

La deuxième injection, de 0,5 mm³, augmente le débit de 10,5 % pendant 1,27 minutes. La pression artérielle a augmenté à la suite des injections de 0,2 mm³ et de 1 mm³. Elle a diminué après l'injection de 0,5 ml.

CHIEN N° 4, le 29.12.64.

Chien mâle de 8 ans, pesant 21 kg.

La première injection intra-coronaire, de 0,1 mm³, augmente faiblement le débit (5 %) pendant 25,5 secondes. La pression artérielle augmente au moment de l'injection, puis décroît, et augmente de nouveau.

Les deux injections suivantes, de 0,2 et 0,5 mm³, provoquent une nette augmentation du débit : 61,5 % et 50 %, pendant 1,5 minute et 9,58 minutes. La pression artérielle augmente dans les deux cas.

La dose de 1 mm³ augmente le débit de 23,5 % pendant 9 minutes.

CHIEN N° 5, le 30.12.64

Chien mâle pesant 22,5 kg. - 3 ans et demi (fig. 7-8).

La Complamine en intra-veineuse, aux doses de 25 mg/Kg et 50 mg/Kg entraîne une augmentation de débit de 64,1 % qui se maintient pendant 20 minutes pour la première ; et une augmentation de 86 % qui se maintient pendant 4,9 secondes pour la deuxième. La pression artérielle a diminué dans les deux cas.

Après des injections successives d'aminophylline et de chlorhydrate de pyridoxine, l'animal reçoit 0,2 et 0,5 mm³ de Complamine en intra-coronaires. Ces doses augmentent respectivement le débit de 45,6 % pendant 6,6 secondes et de 75,4 % pendant 4,9 secondes. La pression artérielle a diminué dans le premier cas et a augmenté pendant le deuxième.

TABLEAU II

Perfusion de l'artère interventriculaire gauche.
Complamine en intra-veineuse

Dates des expériences	Doses administrées	Augmentation maxima de débit évaluée en pourcentage des débits initiaux	Durée d'action	P.A.
—	—	—	—	—
17.12.64	72,9 mg/Kg	— 44 p. 100	7,2 s	—
30.12.64	25 mg/Kg	+ 64,1 p. 100	6,65 s à 20 mn	—
	50 mg/Kg	+ 86 p. 100	4,9 s	—
	100 mg/Kg	— 21,7 p. 100	14,65 s	—

Pour que les résultats que nous venons d'exposer aient toute leur signification, il nous a paru utile de confronter les propriétés vasodilatatrices coronoriennes de la **Complamine** avec celles de l'aminophylline qui sont déjà connues.

Nous avons donc fait également 3 essais avec l'aminophylline, dont 2 en intra-coronaire et 1 en intra-veineuse :

Le chien n° 3 a reçu en intra-coronaire 24 mg d'aminophylline, ce qui augmente le débit coronaire de 33 % pendant 2,45 minutes. Il reçoit en outre en intra-veineuse 25 mg/Kg d'aminophylline, qui entraînent la mort de l'animal au bout de 11,1 secondes.

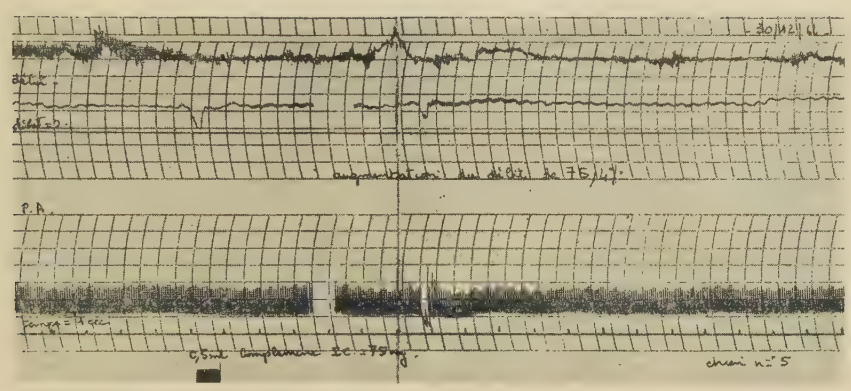


Fig. 7. — Complamine en intra-coronaire.

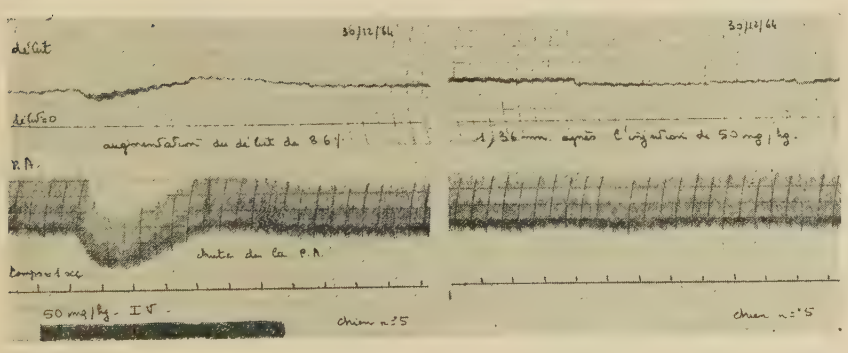


Fig. 8. — Perfusion de l'artère interventriculaire gauche du cœur de chien.
Complamine en intra-veineuse.

Le chien n° 4 a reçu en intra-coronaire 2,4 mg d'aminophylline : son débit coronaire s'est accru de 82 % pendant 57,65 secondes.

Si nous écartons de nos conclusions la dose élevée reçue par le chien n° 3 en intra-veineuse, nous voyons que les augmentations de débit obtenues avec l'aminophylline et avec la **Complamine** sont comparables, cependant, avec l'aminophylline leur durée est plus longue.

B) MÉTHODE DU CŒUR ISOLÉ BASÉE SUR LA TECHNIQUE DE LANGENDORFF (20).

Principe

Cette méthode permet de mesurer les effets pharmacologiques directs sur la résistance intrinsèque des vaisseaux coronaires, tout en évitant l'action des factions extra-coronaires qui exercent une influence sur le débit intra-myocardique.

Nous l'avons employée pour mesurer les variations du débit coronaire et des contractions cardiaques produites par l'administration de la **Complamine.**

Technique (fig. 10)

Nous l'avons appliquée à 12 cobayes de 700 à 800 g et à 1 lapin de plus de 3 kg.

L'animal est assommé par un coup sur la nuque, puis saigné par section du cou. Les organes intra-thoraciques sont immédiatement prélevés et immergés dans du Tyrode dilué * auquel on ajoute 1 g de bicarbonate de soude et 1,8 g de glucose par litre. Les poumons sont séparés du cœur au moyen de ciseaux, et le sang est expulsé du cœur. Puis on incise l'aorte à 1 cm au-dessus des valvules sigmoïdes, et à l'intérieur de l'aorte on fait pénétrer la canule de perfusion, que l'on maintient solidement par une ligature.

La pression de perfusion choisie pour chaque cœur se situe entre 50 et 60 cm d'H_2O. Les tubes contenant le liquide de perfusion sont fixes, dans une position telle que le choix de la pression est immédiatement suivi d'effet. Un double système de perfusion permet l'irrigation du réseau coronaire avec une solution de Tyrode oxygénée simple ou avec une solution de Tyrode oxygénée

* Tyrode concentrée :
NaCl = 320 g
KCl = 8 g
$CaCl_2$ = 12 g
$MgCl_2$ = 48 g
Q.s.p = 200 mm^3 eau distillée

Il. de Trode diluée =
50 ml de Tyrode concentrée
+ 1 g de bicarbonate
+ 1,8 g de glucose
Q.s.p. = 100 ml eau distillée
Q.s.p = 100 mm^3 eau distillée

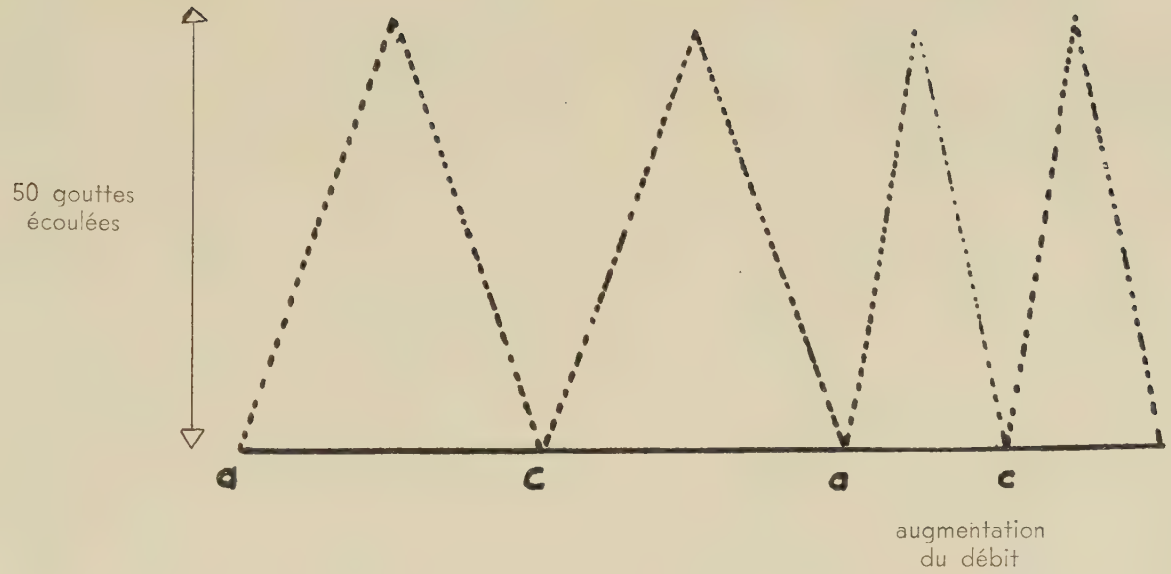


Fig. 9.

contenant de la **Complamine** en concentration connue. Le remplacement d'un liquide par l'autre peut être effectué instantanément en fermant soit le robinet R_3, soit le robinet R_4.

Le liquide contenu dans le vase de Mariotte est conservé à 38° grâce à une colonne réchauffante dans laquelle circule un courant d'eau à 40°. Après avoir parcouru cette colonne, le liquide de perfusion pénètre dans le réseau artériel coronaire, circule, et quitte le système veineux coronaire par l'atrium droit et le ventricule droit qui sont largement ouverts par la veine cave et l'artère pulmonaire. Ce drainage empêche l'accumulation préjudiciable du liquide dans les cavités droites cardiaques. Tout le liquide de perfusion qui draine le système coronaire dans le cœur droit peut donc être mesuré. Une faible fraction du liquide qui draine le système veineux coronaire aboutissant au ventricule gauche échappe à la mesure, mais on en connaît la proportion : de 1 à 3 % du drainage.

1) Mesure du débit coronaire

A la sortie des veines caves et de l'artère pulmonaire, le liquide de perfusion s'écoule le long de la pointe du cœur. Chaque goutte écoulée ferme un circuit électrique qui alimente un enregistreur d'impulsions, et fait tourner d'un tour une roue dentée, dont le déplacement est enregistré graphiquement. (Système Heuwing-Braun). La roue dentée comporte 100 dents. Chaque accroissement de débit se traduit par une augmentation du nombre des gouttes écoulées, et par conséquent par une distance ac raccourcie sur le graphique (fig. 9).

2) Enregistrement des contractions du cœur

En plus du débit coronaire, nous avons cherché à contrôler le pouvoir inotrope de la **Complamine.**

A cette fin, aux parois ventriculaires nous fixons un crochet très fin, relié à un dynamomètre électronique par un fil de nylon. Chadéplacement du fil dû à une contraction cardiaque entraîne un déplacement vertical du levier inscripteur sur le graphique. Il nous est donc facile de contrôler l'amplitude et la fréquence des contractions cardiaques sur le tracé obtenu.

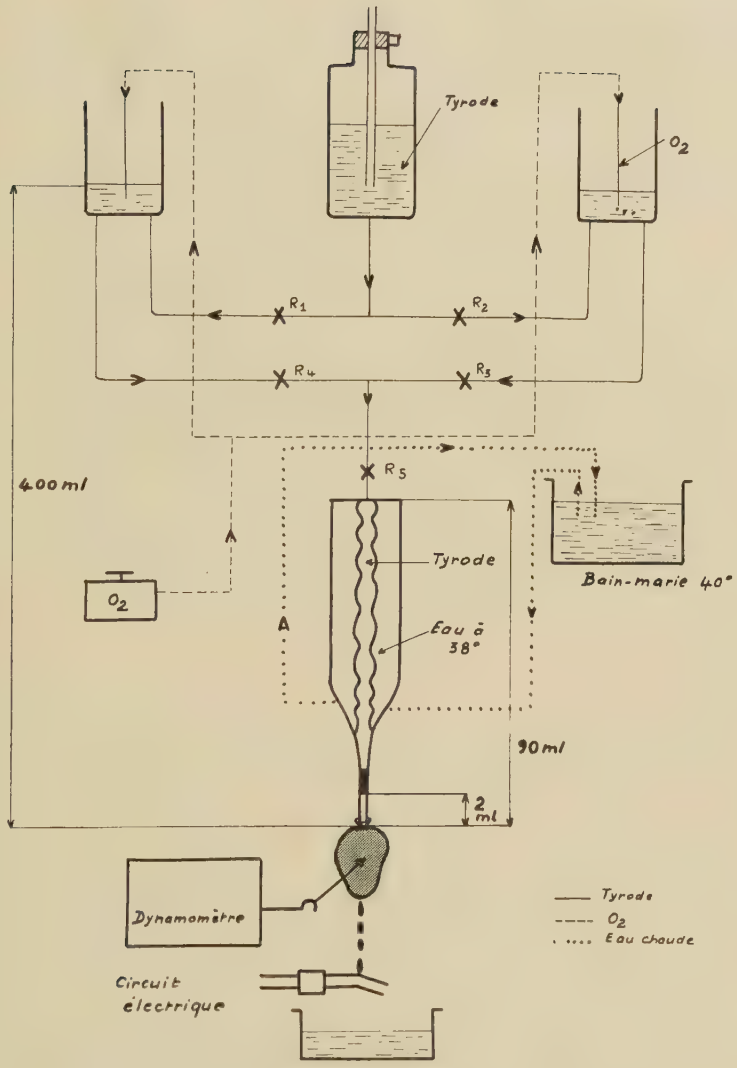


Fig. 10. — Dispositif de perfusion de cœur isolé

Toutefois, pour que les tests pharmacologiques soient valables, il nous faut respecter certaines règles :

— Le premier test ne doit pas commencer avant 10 à 15 minutes après le début de la perfusion.

— La température de perfusion doit demeurer constante (38°), ainsi que la pression de perfusion.

TABLEAU III

ACTION de la COMPLAMINE sur le cœur isolé de cobaye.
Débit coronaire

Dans 400 ml	6 mg	7,5 mg	150 mg				
	— 3,6 % + 4,6 %	+ 1,36 %	— 9,3 % — 1 %				
Dans 90 ml	3 mg	6 mg	7 mg	12 mg	14 mg	15 mg	24 mg
	+ 8,6 % — 3,8 %	+ 27,6 %	— 2 % — 2 %	+ 19 %	— 1,4 % — 15,1 %	+ 21,5 %	+ 18,4 %
	30 mg	37,5 mg	50 mg	60 mg	75 mg	79,2 mg	100 mg
	+ 5,2 % — 46 % — 13,9 % + 56,7 % — 7 %	— 5,5 % — 33,5 %	— 48 %	+ 3,9 % + 14,9 % + 14,4 %	— 5,2 % + 6,2 % — 1,5 % — 18,8 % — 7,4 % — 13,7 %	— 4,2 % — 20,1 % — 4,3 %	— 7,1 %
	112,5 mg	120 mg	130,5 mg	132 mg	150 mg	156 mg	300 mg
	— 15,1 % — 21,5 % — 14 % — 34,8 %	— 15,7 % — 20,7 %	— 11,8 % + 0,52 %	— 8,03 %	— 26,3 % + 5,5 % — 26,3 %	+ 0,5 %	— 9,09 %
Dans 2 ml	3 mg	7 mg					
	+ 4,7 %	— 2 %					

— Le poids des animaux utilisés ne doit pas dépasser 1 kg. (Les résultats que nous avons obtenus avec le lapin pesant plus de 3 kg ne sont pas valables).

— La perfusion ne doit pas durer plus de 45 à 60 minutes.

— Les substances à tester doivent être utilisées à des concentrations telles que les augmentations du débit soient modérées.

Résultats (voir tableau III)

Dans la plupart de nos essais, la **Complamine** était injectée dans le tuyau de caoutchouc conduisant à la colonne « réchauffante » ce qui diluait chaque dose de **Complamine** dans 90 mm^3 de Tyrode diluée.

Dans 3 essais, où la dose était diluée dans 400 mm^3, nous avons introduit la **Complamine** dans un des vases de perfusion.

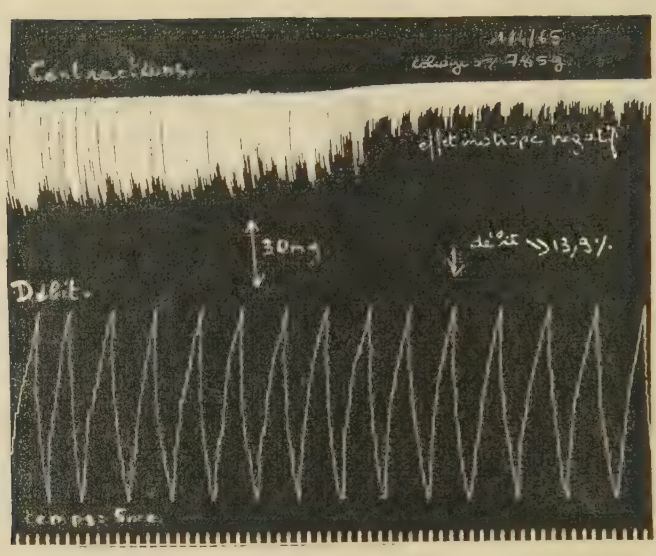
Dans 2 essais, où la dose était diluée dans 3 mm^3, la **Complamine** a été injectée juste au-dessus de la canule qui pénétrait dans l'aorte.

Les 12 cobayes utilisés nous ont permis de faire 52 essais, allant de 1,50 mg à 300 mg.

1) Action coronaro-dilatatrice (fig. 11)

Nous n'avons obtenu des débits nettement accrus que dans 12 cas, pour les doses de :

	3 mg,	qui a	entraîné une	augm. de débit de	8,6 %
	6 mg	—	—	—	27,6 %
	12 mg	—	—	—	19 %
	15 mg	—	—	—	21,5 %
	24 mg	—	—	—	18,4 %
dans 90 ml	30 mg	—	—	—	56,7 %
	60 mg	—	—	—	149 %
	60 mg	—	—	—	3,9 %
	60 mg	—	—	—	14,4 %
	75 mg	—	—	—	6,2 %
	150 mg	—	—	—	5,5 %
dans 3 ml	3 mg	—	—	—	4,7 %



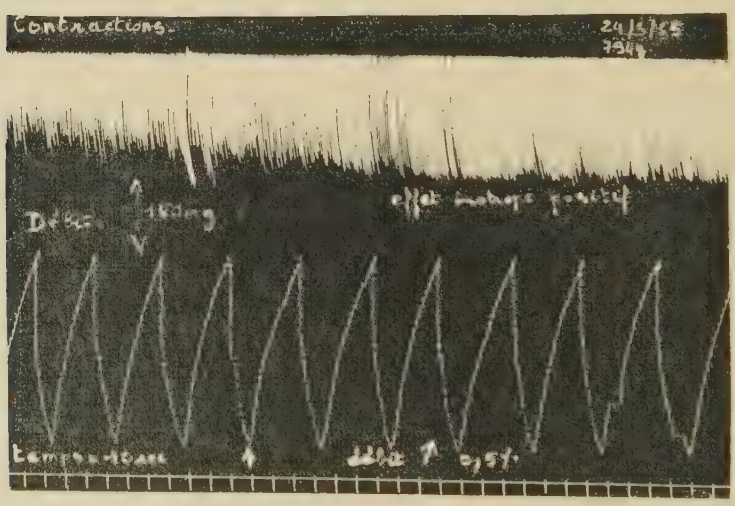


Fig 11 — Action de la Complamine sur le cœur isolé de cobaye.

La proportion de ces résultats positifs (12) par rapport aux résultats négatifs (40) ne nous permet pas de conclure quant à l'action positive de la **Complamine.**

Mais dès maintenant, nous pouvons faire deux remarques :

a) La répartition des résultats positifs et négatifs dans le tableau nous laisse entrevoir une notion de toxicité :

— à partir de la dose de 75 mg, les résultats sont pratiquement tous négatifs.

b) La même dose de Complamine peut avoir une action complètement différente suivant les animaux utilisés :

— ainsi 30 mg en premier essai ont provoqué :

- un accroissement de débit de 5,2 % sur un 1er cobaye
- une diminution de débit de 46 % sur un 2e cobaye
- une augmentation de débit de 56,7 % sur un 3e cobaye.

2) **Action inotrope**

Comme nous l'avons vu antérieurement, la **Complamine** est considérée comme ayant un pouvoir inotrope positif.

Nous n'avons observé cette action que dans 2 essais (sur les 52) :

— à la dose de 7 mg, diluée dans 90 mm^3
— à la dose de 150 mg, diluée dans 90 mm^3.

Dans tous les autres cas, la **Complamine** a eu un effet nul, ou même franchement inhibiteur sur les contractions cardiaques :

— La dose de 60 mg (dans 90 mm^3) a même provoqué des arrêts cardiaques.

— La dose de 150 mg (dans 90 mm^3) a provoqué une irrégularité de l'amplitude des contractions myocardiques.

C) EFFET PROTECTEURS DU MYOCARDE CONTRE L'ANOXIE CURARIQUE CHEZ LA SOURIS

Principe

Suivant la technique de J. CAHN, M. HEROLD et N. BOURREN (10 dans leurs « Recherches sur la prolongation du temps de fonctionnement du cœur par le 4-hydroxybutyrate de Na chez la souris curarisée » (C.R.S.B., 1961, 155/2 257), des souris swis de série femelle, pesant de 20 à 30 g, reçoivent par voie intra-péritonéale 15 mg de D-tubo-curarine (0,02 mm^3). L'électrocardiogramme est enregistré suivant la rérivation DII et on note le temps qui s'écoule entre le début de la phase d'apnée et l'arrêt de l'activité électrique du cœur.

Technique

Nous avons utilisé trois lots de souris :

— un lot témoin de trente souris femelles,

— un lot de 45 souris femelles, pré-traitées à la **Complamine** à la dose de 30 mg (0,02 mm^3), par voie intra-péritonéale, 30 mn avant l'injection intra-péritonéale de D-tubo-curarine,

— un troisième lot de souris femelles pré-traitées pendant huit jours à la dose de 0,06 mm^3 par jour et par souris dans l'eau de boisson.

Les trois lots de souris ont reçu la même nourriture et sont restées à une température constante.

A partir du moment de l'injection de la D-tubo-curarine (à la dose de 15 mg/Kg), chaque souris est soumise à un contrôle électrocardiographique en DII : les électrodes sont maintenues fixées sur la peau de l'animal grâce à de petites épingles, et la souris est attachée sur une planchette de bois. L'électrocardiogramme obtenu est régulier jusqu'au moment où la souris présente des contractions de la tête, du cou, du dos et de la queue, ses yeux devenant alors saillants et opaques. A la fin de cette phase, le thorax s'immobilise et la phase suivante s'installe, caractérisée par un électrocardiogramme brusquement régulier. La fréquence du cœur a beaucoup diminué, ainsi que l'amplitude du complexe ventriculaire. Nous poursuivons l'enregistrement électro-cardiographique jusqu'au moment où la plume inscriptrice ne trace plus qu'une ligne continue.

Résultats

La durée de survie, dans les conditions décrites ci-dessus, nous a procuré les chiffres suivants :

— chez les sujets témoins :

160 à 1611 secondes de survie - Moyenne : 461 s.

— chez les sujets traités à la **Complamine** par voie intra-péritonéale :

177 à 990 secondes de survie - Moyenne : 582 s.

— chez les sujets traités à la **Compalmine** par voie buccale :

239 à 1361 secondes - Moyenne : 437 secondes.

D) ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

Principe (35)

Appliquant la technique de LÉVÈQUE (décrite dans « Les Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie », 1964, **149**, 297-307). nous avons provoqué expérimentalement la fibrillation auriculaire chez le chien anesthésié soit au pentobarbital, soit au chloralose-uréthane.

Cette technique s'appuie sur le principe suivant : l'injection intra-veineuse d'insuline provoque une diminution de la concentration en potassium du plasma. Quand cette chute de la concentration en K atteint une valeur critique, l'acétylcholine injectée en intra-veineuse entraîne la fibrillation auriculaire, fibrillation que nous contrôlons par électrocardiographie.

Nous avons cherché à déterminer sur 3 chiens si la **Complamine** avait une action thérapeutique ou même préventive sur cette fibrillation auriculaire expérimentale.

Technique

Nous avons fait 4 essais, dont l'un servait de témoin. (Un chien (N° 1) n'a donc pas reçu de Complamine). Les chiens utilisés pesaient de 8 kg à 29,5 kg.

Nous avons obtenu la fibrillation auriculaire de la façon suivante :

1) Injection de morphine en sous-cutanée, à la dose de 0,5 mg/kg.

TABLEAU IV

Fibrillation auriculaire expérimentale sous l'action de l'acétylcholine

N° de l'exp.	Dose d'acétylcholine en I-V	Temps de latence	Durée de la fibrillation
	0,5 mg/kg	3 s	1 mn
	0,25	26 s	2 s
	1	3 s	2,13 mn
	1	2 s	1,36 mn
1	1	11 s	2,1 mn
	1	8 s	1,31 mn
	1	19 s	2,4 mn
	1	12 s	2,6 mn
	1	2 s	3,9 mn
	0,5 mg/kg	14 s	22 s
	0,5	18 s	25 s
3	0,25	ralent. cardiaque	accél. cardiaque
	1	12 s	1,11 mn
	0,5 mg/kg	arrêt cardiaque	
	0,25	9,4 s	1,2 mn
	1	7,2 s	38,4 s
	1	6 s	46,4 s
	1	4,8 s	61,2 s
	1	7,2 s	32,4 s
	1	8 s	24,8 s
4	0,5	6,4 s	18 s
	1	4,4 s	61,6 s
	1	5,6 s	26,8 s
	1	5,2 s	18,8 s
	1	5,6 s	40,4 s

2) 30 minutes après, anesthésie :

— soit au pentobarbital de sodium (35 mg/kg en I.V.)

— soit au chloralose-uréthane (2 mm^3/kg en Intra-Veineuse) (chloralose : 1,65 g pour 50 mm^3
utréthane : 16,5 g pour 50 mm^3).

Nous n'avons utilisé qu'une fois l'anesthésie au pentobarbital de sodium, car elle s'est révélée longue à établir et difficile à entretenir.

TABLEAU V

Recherche de l'action préventive éventuelle de la Complamine sur la fibrillation auriculaire expérimentale

N° de l'exp.	Dose d'acétylcholine en I-V	Dose de Complamine en I-V	Temps de latence	Durée de la fibrillation
	0	300 mg	0	0
2	0,5 mg/kg		24 s	1,48 mn
	1 mg/kg		8 s	2,9 mn
	0	300 mg	0	0
	1 mg/kg		18 s	2,2 mn

3) Une à deux injections d'acétylcholine à la dose de 0,5 mg/kg en intra-veineuse).

4) 2 unités par Kg d'insuline en I.V., suivies, au bout de 3 à 5 minutes, de 200 mg/Kg de glucose dans une solution saline normale.

5) 30 minutes après l'insuline, 0,25 mg/Kg d'acétylcholine, produisant la fibrillation auriculaire, qui ne dure pas longtemps, aussi nous injectons une quantité d'acétylcholine plus élevée : 1 mg/Kg. Au bout d'une ou deux minutes, le cœur retrouve son rythme normal ; nous répétons alors les injections d'acétylcholine à la dose de 1 mg/Kg. (La table d'opération chauffante est inclinée pour que la salive et les sécrétions bronchiques s'écoulent après les injections d'acétylcholine).

Résultats (voir tableaux IV, V, VI).

Les doses de **Complamine** utilisées variaient de 150 mg à en intra-veineuse.

Chienne N° 2 pesant 15,5 Kg (le 7.4.65)

La Complamine, administrée en I.V. aux doses successives de 150 mg, 300 mg, 450 mg et 750 mg, quelques secondes après les injections d'acétylcholine (1 mg/Kg) n'a pas eu d'action sur la durée de la fibrillation auriculaire.

Chien N° 3 pesant 29,5 Kg (le 8,4.65)

La Complamine, administrée à la dose de 300 mg en I.V. avant et après l'injection d'acétylcholine ne semble pas avoir eu d'action sur la durée de la fibrillation auriculaire, provoquée par 1 mg/Kg d'acétylcholine.

TABLEAU VI

Influence de l'injection de complamine
après l'injection d'acétylcholine
sur la durée de la fibrillation auriculaire expérimentale

N° de l'exp.	Dose d'acétylcholine en I.V.	Dose de Complamine en I.V.	Intervalle de temps entre les deux injec.	Temps de latence	Durée de la fibrillation
3	1 mg/kg	150 mg	42 s	11 s	1,2 mn
	1	450 mg	41 s	6 s	1,26 mn
	1	300 mg	31 s	11 s	1,16 mn
	1	750 mg	33 s	10 s	1,20 mn
4	1 mg/kg	0	0	7,6 s	24,8 s
			2,9 mn		
	0	300 mg		2 s	11,2 s
			1,55 mn		
	0	300 mg		3,6 s	9 s
			4,85 mn		
	0	150 mg		0	0
			30,8 s		
	1 mg/kg	0		4,8 s	1,66 mn
			2,9 mn		
	0	150 mg		2 s	43,2 s
			47 s		
	1 mg/kg	0		4 s	1,7 mn

Chien N° 4 pesant 8 Kg (le 29.4.65)

Nous avons fait les constatations suivantes :

— L'injection de 200 mg de Complagine en I.V., après 11 injections d'acétylcholine de 1 mg/Kg, a provoqué un net ralen-

tissement de la fréquence cardiaque avec fibrillation auriculaire de courte durée : 11,2 secondes.

— 1,55 minute après, nous faisons une deuxième injection de 300 mg de Complamine en I.V.,qui entraîne un ralentissement cardiaque pendant 9 secondes.

— Une troisième injection de Complamine, 4,85 minutes après la deuxième injection n'a aucune action.

— Nous faisons suivre ces trois injections de Complamine d'une injection d'acétylcholine en I.V. à la dose de 1 mg/Kg, qui détermine une fibrillation auriculaire pendant 1,66 minutes, durée beaucoup plus longue que celle que nous avons obtenues antérieurement.

— Nous renouvelons l'injection de Complamine en I.V., 2,9 minutes après : nous obtenons alors une fibrillation auriculaire de 43,2 secondes.

— Enfin, une dernière injection d'acétylcholine (1 mg/Kg) nous permet d'obtenir une fibrillation auriculaire de 1,7 minutes.

Les doses de **Complamine** employées au cours de cette expérience ont allongé la durée de la fibrillation auriculaire déclenchée au moyen de l'acétylcholine, et ont provoqué elles-mêmes de la fibrillation.

E) INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

I. - ACTION CORONARO-DILATATRICE DE LA COMPLAMINE SUR LE CŒUR DU CHIEN in situ

1) **Action de la Complamine par voie coronaire**

A une exception près (un effet nul), la **Complamine** injectée par voie coronaire (de 15 mg à 150 mg) s'est révélée nettement vasodilatatrice.

La vasodilatation que nous avons obtenue était généralement de l'ordre de 10 à 50 %. Cependant, nous l'avons vue dépasser plusieurs fois 50 % et s'élever jusqu'à 75 et 80 %. Mais cette vasodilatation était de courte durée : de quelques secondes à 1 minute.

Avec l'aminophylline, l'augmentation du débit obtenue était du même ordre :

82 % pour 2,4 mg d'aminophylline
33 % pour 24 mg d'aminophylline.

Mais la durée d'action de l'aminophylline était plus longue : de 57,65 secondes à 2,45 minutes.

Selon CHARLIER (« Coronary Vasodilatation », 1 vol., 208 pp. Perganon Press. Oxford, 1961), l'aminophylline se classe au même rang que la **Complamine** parmi les coronaro-dilatateurs faibles. L'élévation du débit coronaire ne présente cependant de réel intérêt que si « le phénomène traduit un apport supplémentaire de principes réparateurs, en particulier d'O_2, au myocarde, et ne résulte pas d'un surcroît de travail imposé au muscle cardiaque. »

Nous n'avons pas, dans nos expériences, examiné l'évolution de tous les facteurs qui conditionnent le métabolisme cardiaque. Nous n'avons étudié que les principaux :

a) la pression artérielle,
b) la fréquence cardiaque.

a) **La pression artérielle**

Elle a rarement varié, tout au long de nos expériences, et ses variations étaient restreintes. Dans ces conditions, nous pouvons admettre que l'énergie systolique a été peu modifiée.

b) **La fréquence cardiaque**

Nous n'avons pas observé de modifications de la fréquence cardiaque consécutives à l'injection de **Complamine.**

L'accroissement du flux sanguin coronaire consécutif à l'injection de la **Complamine** ne semble pas être en relation avec une stimulation du métabolisme cardiaque, et la dilatation de l'artère serait directement commandée par la présence de la **Complamine** dans le sang.

2) **Action de la Complamine par voie intra-veineuse**

Nous avons administré les doses suivantes :

25 mg/Kg, 50 mg/Kg, 72,9 mg/Kg et 100 mg/Kg

Les doses de 25 et 50 mg/K ont donné des résultats positifs en ce qui concerne le débit :

+ 64,1 % et + 86 %

Les doses de 72,9 et 100 mg/Kg ont donné des résultats nettement négatifs :

— 44 % et — 21,7 %

La durée de l'action de la **Complamine** était de quelques secondes.

La mesure de la **pression artérielle** a permis d'observer dans tous les cas une hypotension de courte durée :

quelques secondes pour les doses de 25, 50 et 100 mg/Kg. (La dose de 72,9 mg/Kg a provoqué une hypotension de longue durée, suivie par la mort, mais l'animal avait déjà reçu par voie intra-coronaire : de la **Complamine**, de l'acétycholine, du campho-sulfonate de pyridoxine et de l'adrénaline).

II. - ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LE CŒUR ISOLÉ DU COBAYE

1) **Variations du débit coronaire**

Nous avons déjà vu que sur les 52 essais effectués sur 12 cobayes, pesant de 700 à 800 g, seuls 12 essais nous avaient donné des résultats positifs :

les augmentations de débit variaient de 5,5 % à 149 %, mais dans l'ensemble, elles étaient bien inférieures à celles que nous avions obtenues dans le cœur in situ.

La répartition, sur le tableau, des doses ayant un effet positif par rapport aux doses inhibitrices nous laisse entrevoir une notion de **toxicité :**

à partir de la dose de 75 mg, les résultats sont pratiquement tous négatifs.

Nous constatons également que la même quantité de Complamine a une action complètement différente suivant les sujets :

la dose de 30 mg en 1er essai a provoqué :

— sur un premier cobaye, une augmentation de débit de 5,2 %

— sur un deuxième cobaye, une augmentation de débit de 46 %

— sur un troisième cobaye, une augmentation de débit de 56,7 %.

En conclusion, nous pouvons dire que la **Complamine** a un effet toxique sur la circulation myocardique à partir de la dose de 75 mg, et que son action est soumise à de grandes variations individuelles.

2) **Action inotrope de la Complamine**

Nous n'avons observé de nette action inotrope positive de la **Complamine** que dans 2 essais (sur les 52), sur deux cobayes différents :

— à la dose de 7 mg (dans 90 mm^3), où le débit a diminué de de 2,2 %

— à la dose de 150 mg (dans 90 mm^3), où le débit a augmenté de 0,5 %.

Dans tous les autres cas, nous avons obtenu une action inotrope nulle, ou même franchement négative, en particulier pour les doses suivantes :

— 30 mg, dans 90 mm^3 de Tyrode dilué, dose pour laquelle nous avons même obtenu des arrêts cardiaques, et une augmentation de débit de 5,2 %,

— 60 mg, dans 90 mm^3 de Tyrode dilué a aussi entraîné des arrêts cardiaques, et une augmentation de débit de 149 %,

— 75 mg dans la même dilution a diminué le débit de 18,8 %.

En conclusion, la méthode d'étude choisie pour le cobaye ne nous a pas permis de mettre en évidence l'effet inotrope de la **Complamine.**

III. - ACTION DE LA COMPLAMINE SUR L'ANOXIE CURARIQUE DU MYOCARDE CHEZ LA SOURIS

Nous avons fait appel, pour l'interprétation des résultats obtenus, à une méthode statistique de comparaison de deux moyennes :

n et m étant respectivement le nombre des sujets et la moyenne des valeurs trouvées pour les différents temps de survie des souris témoins,

n' et m' étant les mêmes valeurs relatives pour la série traitée que l'on désire comparer avec la précédente, le calcul du coefficient t de Student s'effectue comme suit :

La variance v est donnée par l'expression :

$$v = \frac{\Sigma (x-m)^2 + \Sigma (x-m')^2}{N + N' - 2}$$

$$t = \frac{(m - m')}{\sqrt{v\left(\frac{1}{N} + \frac{1}{N'}\right)}}$$

Nous avons ainsi comparé isolément chacune des séries des deux lots traités, avec les témoins T. Les résultats de ces calculs sont indiqués dans les tableaux VII et VIII.

La comparaison des coefficients t, calculés avec les valeurs fournies par la table de Student, permet de conclure :

1) à la dose de 0,2 mm³ (30 mg) de **Complamine** par voie intrapéritonéale, il n'y a pas de différence significative des temps de survie entre les souris traitées et les témoins.

TABLEAU VII

Séries	Nombre d'animaux par série	Moyenne de la durée de survie	Ecart type
1 (témoins)	38	461 s	247,7
2	45	582 s	479,6
3	28	437 s	303,3

TABLEAU VIII

Dose	Comparaison des moyennes	Degré de liberté	t calculé	Valeurs de t significatives au seuil de p = 0,01
0,2 mm³	+ 121	81	1,13	2,750 à 2,575
0,06 mm³/jour/souris pendant 8 jours	— 45	64	0,44	2,750 à 2,575

2) à la dose de 0,06 mm³ par jour et par souris (voie buccale) pendant huit jours, il n'y a pas de différence significative des temps de survie du cœur entre les souris traitées et les souris témoins.

Nous concluons que la **Complamine** n'a pas augmenté la résistance du cœur à l'anoxie curarique chez la souris.

IV. - ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

Au cours de 3 expériences, nous avons provoqué la fibrillation auriculaire chez le chien :

— dans les expériences 1 et 2, la **Complamine** n'a pas eu d'effet sur cette fibrillation.

— dans la troisième expérience, elle a prolongé la durée et l'intensité de la fibrillation (obtenue avec de l'acétylcholine) et a provoqué elle-même une fibrillation de courte durée (43,2 secondes et 11,2 secondes) aux doses de 150 mg et 300 mg, administrées par voie intra-veineuse.

CHAPITRE III

EFFETS DE LA COMPLAMINE SUR LA CIRCULATION PÉRIPHÉRIQUE ET SUR LES EXTRA-SYSTOLES PROVOQUÉES PAR L'EXCITATION MÉCANIQUE DE L'ENDOCARDE (Travaux antérieurs)

En plus de nos expériences personnelles, nous communiquons ici les résultats inédits obtenus au Laboratoire de Physiologie de l'Ecole Vétérinaire de Lyon en 1963, concernant l'action de la **Complamine** sur le chien.

L'administration du produit s'est faite par voie intra-veineuse.

Les points étudiés ont été les suivants :

1) L'innocuité de la Complamine par voie intra-veineuse,
2) Son action sur le cœur,
2) — la circulation périphérique,
4) — la pression artérielle,
5) — la respiration,
6) — la sécrétion urinaire.

I. — TECHNIQUES EMPLOYÉES

Cette étude a été effectuée en expérience aiguë sur 14 chiens. La Complamine a été injectée en solution à 150 mg/mm^3.

— La mesure des pressions intra-cardiaques a été faite par cathétérisme de la carotide ou de la jugulaire.

— L'enregistrement électro-cardiographique a été effectué suivant les dérivations D_1 - D_2 - D_3.

— Dans l'étude des phénomènes vasomoteurs, on a utilisé la perfusion à débit constant de l'artère fémorale (technique de BINET et BURNSTEIN, pompe type JOUVELET (SIMAL).

— Les variations de volume du rein ont été enregistrées à l'aide d'un pléthysmographe.

— On a enregistré la pression artérielle au moyen du manomètre de LUDWIG.

— La respiration a été enregistrée à l'aide d'un pneumographe, type Paul Bert (tracé descendant à l'inspiration).

II. — COMPTES RENDUS D'EXPÉRIENCES

A. **Première série :**

Etude de la pression artérielle, de la respiration, du volume de la rate et de la sécrétion urinaire : chiens n°s 1, 2, 3, 10, 12 et 14.

CHIEN N° 1 : le 21.12.62.

Chien mâle, griffon, 4 ans, 12 Kg.
La sécrétion urinaire n'a pas été enregistrée.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 25 mg/kg :**

Pression artérielle :

avant : 16 - 19,8 cm Hg
2 min après : 15,4 - 19 cm Hg
20 s après : 14,4 - 17,2 cm Hg

Respiration :

avant : 9,5/min.
après : 10,5/min.
avec légère diminution de l'amplitude.

Rythme cardiaque :

avant : 144/min.
après 3 min. : 162/min.

Volume de la rate : vaso-dilatation initiale, puis vaso-constriction progressive.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/Kg pratiquée 40 min plus tard :**

Pression artérielle :

avant : 16 - 19,8 cm Hg.
1 min après : 12,8 - 16,6 cm Hg.

Respiration :

avant : 10/min.
après : 11/min.
avec nette augmentation de l'amplitude.

Rythme cardiaque :

avant : 138/min.
après 20 min : 150/min.

Volume de la rate : comme précédemment mais, après la diminution qui suit la chute de pression artérielle, la courbe se relève progressivement.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 13,6 - 17,4 cm Hg
après 40 s : 10,8 - 13,4 cm Hg.
après 3 min : 12,8 - 16,8 cm Hg.

Respiration :

avant : 23/min.
après : 21,5/min.
nette augmentation de l'amplitude.

Rythme cardiaque : après 2 min : 144/min.

Volume de la rate : vaso-dilatation immédiate durant environ 30 s puis vaso-constriction pendant 50 s suivie d'une vaso-dilatation progressive et prolongée.

4°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 250 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 12,8 - 16,8 cm Hg.
après 30 s : 9,6 - 12,4 cm Hg.
après 3 min : 11,8 - 14,6 cm Hg.

Rythme cardiaque :

avant : 144/min.
après 2 min : 144/min.
après 7 min : 150/min.

Respiration :

avant : 21/min.
après : 28/min.
Dès le début de l'injection et pendant environ 2 min on note une diminution marquée de l'amplitude, suivie d'un retour à la normale, puis d'une augmentation, en 5 minutes environ.

Volume de la rate : comme précédemment.
Cette dernière injection est suivie d'une abondante diurèse.

CHIEN N° 2 : le 22.12.62.

Chienne R C, 1 an, 6 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle : avant : 10,2 - 13,4 cm Hg.
Brève flèche hypertensive tout de suite après l'injection : 13,6 - 15 cm Hg aussitôt suivie d'une flèche hypotensive à 8,8 - 10 cm Hg, puis retour à 11,4 - 12,6 cm Hg en 4 minutes environ.

Rythme cardiaque :
avant : 141/min.
après : 135/min.

Respiration :
avant : 8/min.
après : 8/min.
avec augmentation progressive de l'amplitude.

Volume de la rate : très légère vaso-dilatation, puis retour au volume initial.

Sécrétion urinaire :
avant : 8 gouttes/4 min.
passe à 21 gouttes/4 min. au bout de 10 minutes.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle :
avant : 9,6 - 13,2 cm Hg.
après 50 s : 7 - 11,4 cm Hg.
après 12 min : 9,8 - 13,2 cm Hg.

Rythme cardiaque :
avant : 141/min.
après 3 min : 144/min.
après 12 min : 150/min.

Respiration :
avant : 8/min.
après 3 min : 8/min.
après 12 min : 7,5/min.
Légère inhibition, puis augmentation progressive de l'amplitude.

Volume de la rate : pas d'action nette.

Sécrétion urinaire :
avant : 21 gouttes/4 min.
après : 16 gouttes/4 min.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**
L'animal reçoit une perfusion lente de sérum salé par voie veineuse débutée 25 minutes avant l'injection qui est faite dans la perfusion.

Pression artérielle :
avant : 13,8 - 15,4 cm Hg.
après : 12,6 - 15,3 cm Hg.

Rythme cardiaque :
avant : 183/min.
après 3 min : 210/min.

Respiration :
avant : 24/min.
après : 30/min.
Légère inhibition de l'amplitude, puis augmentation progressive en 5 à 10 minutes.

Volume de la rate : nette vaso-dilatation immédiate se poursuivant progressivement pendant 5 minutes environ.

Sécrétion urinaire :

avant : 11 gouttes/4 min.
après : 16 gouttes/4 min.

4°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 200 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 12,2 - 14,2 cm Hg.
après 1 min 30 : 12 - 14 cm Hg.

Rythme cardiaque :

avant : 204/min.
après : 228/min.

Respiration :

avant : 30/min.
après : 54/min.
Réduction de l'amplitude pendant l'injection, puis forte augmentation.

Volume de la rate : forte vaso-dilatation, puis vaso-constriction progressive.

Sécrétion urinaire :

avant : 19 gouttes/4 min.
après : 32 gouttes/4 min.

N.B. : L'animal, dont l'anesthésie est assez légère, présente quelques convulsions chroniques pendant l'injection, puis une seconde crise 8 minutes plus tard, accompagnée d'hypertension.

CHIEN N° 3 : le 26.12.62.

Chien mâle R C, 6 kg, 3 ans.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 10 - 14 cm Hg.
après : brusque flèche d'hypotension après courte hypertension, puis légère hypotension progressive à 10 - 13 cm Hg après 10 minutes environ.

Rythme cardiaque :

avant : 90/min.
après : 141/min.

Respiration :

avant : 9/min.
après : 10/min, puis 9 au bout de 10 minutes.
Inhibition immédiate de l'amplitude, puis retour à l'état antérieur en 5 minutes environ.

Volume de la rate : légère et progressive vaso-dilatation.

Sécrétion urinaire :

avant : 12 gouttes/4 min.
après : 19 gouttes/4 min.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle : après la brève hypotension initiale (1 min environ), la tension retrouve sa valeur primitive.

Rythme cardiaque : légère accélération : 135/min contre 129.

Respiration :

avant : 13,7/min.
après : 12/min.
amplitude inchangée.

Volume de la rate : légère vaso-dilatation persistante.

Sécrétion urinaire :

avant : 10 g/4 min.
après : 15 g/4 min.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg, après arrêt de deux heures.**

Pression artérielle : après l'hypotension initiale, la maxima se rétablit rapidement, mais la minima reste basse, d'où augmentation de la différentielle.
Le réflexe carotidien n'est pas inhibé.

Rythme cardiaque : très rapide, incomptable.

Respiration :

avant : 31/min.
après : 25/min.
Légère diminution de l'amplitude.

Volume de la rate : légère vaso-dilatation.

Sécrétion urinaire :

avant : 13 gouttes/4 min.
après : 14 gouttes/4 min.
Cet effet diurétique léger disparaît au bout de 15 min environ.

4°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 200 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 13,6 - 16,8 cm Hg.
après : 10,6 - 13,8 cm Hg.
La pression reste alors stabilisée à ce dernier niveau, pendant une heure, après quoi l'animal est sacrifié.
Le réflexe carotidien est très nettement inhibé (de plus de 50 %).

Volume de la rate : dilatation nette et durable.

Respiration : inhibition de l'amplitude intense mais brève.

Sécrétion urinaire qui était très ralentie s'accélère à nouveau.

CHIEN N° 10 : le 9.1.63.

Chien mâle, R C, 3 ans, 7 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle : avant : 9,8 - 11,4 cm Hg.

Immédiatement après l'injection, chute de 1 cm Hg, puis retour au niveau initial en 2 minutes environ.

Rythme cardiaque :

avant : 150/min.
après : 3 min : 147/min.

Respiration :

avant : 12/min.
après : 14/min.
L'injection est suivie d'une importante inhibition de l'amplitude qui retrouve progressivement sa valeur initiale en 12 minutes.

Volume de la rate : pas de variations.

Sécrétion urinaire :

avant : 6 gouttes/4 min.
après : 8 gouttes/4 min.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg, 45 minutes après la précédente.**

Pression artérielle :

avant : 9 - 10,6 cm Hg.
après 40 s : 6,2 - 7,6 cm Hg.
après 8 min : 10,6 - 11,4 cm Hg.
3 minutes après l'injection, le réflexe carotidien est nettement déprimé (environ 50 %), bien que la pression artérielle de départ soit la même ; il est redevenu normal après 12 minutes.

Respiration :

avant : 20/min.
après : 22/min.
Même diminution brutale d'amplitude, avec rétablissement progressif en 5 minutes environ.

Volume de la rate : pas de variation.

Sécrétion urinaire : pas de variation immédiate ; légère augmentation après 10 minutes environ (8 gouttes/4 min au lieu de 7) persistant pendant environ 30 minutes.

3°) **Effet de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle : brève et légère hypotension et retour à la pression initiale en 2 minutes environ.

Le réflexe carotidien, interrogé 4 minutes après n'est pas altéré, de même après 20 minutes.

Volume de la rate : très légère augmentation.

Rythme cardiaque :

avant : 168/min.
après 12 min : 168/min.

Respiration :

avant : 24/min.
après : 42/min.
Pas de diminution de l'amplitude.

Sécrétion urinaire : ralentie juste avant l'injection, elle commence à augmenter à nouveau après 10 minutes (de 4 gouttes/4 min à 9 gouttes/4 min au bout de 50 minutes).

CHIEN N° **12 :** le 11.1.63.

Chienne R C, très âgée, 14 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle : léger clocher d'hypertension à l'injection, puis retour immédiat aux valeurs initiales.

Rythme cardiaque :

avant : 171/min.
après 3 min : 117/min.

Respiration :

avant : 18/min.
après : 20/min.
avec augmentation de l'amplitude.

Volume de la rate : vaso-dilatation très nette, qui dure environ 10 minutes.

Sécrétion urinaire :

avant : 5 gouttes/4 min.
après 10 min. 14 gouttes/4 min.
Elle se maintiendra ainsi pendant plus de 2 heures.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle : pas de variation.
Le réflexe carotidien, après 5 minutes, est légèrement augmenté.

Respiration :

avant : 19/min.
après : 20/min.
avec augmentation progressive de l'amplitude.

Sécrétion urinaire :

avant : 11 gouttes/4 min.
après : 13 gouttes/4 min.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle : pas de variation appréciable.
Le réflexe carotidien n'est pas modifié.

Rythme cardiaque :
avant : 228/min.
après 12 min : 225/min.

Volume de la rate : vaso-dilatation très nette et durable.

Respiration :
avant : 24/min.
après : 27/min.
Pas de variation de l'amplitude qui est très grande.

Sécrétion urinaire : inchangée.

CHIEN N° **14 :** le 14.1.63.

Chienne cocker, très âgée, 9 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**

Pression artérielle :
avant : 11,2 - 14,6 cm Hg.
après 1 min 30 s : 9,6 - 11,2 cm Hg.
Retour aux valeurs initiales en 2 minutes.
Le réflexe carotidien, 8 minutes après la fin de l'injection, n'est pas inhibé.

Rythme cardiaque :
avant : 114/min.
après 3 min : 117/min.

Volume de la rate : vaso-dilatation nette et durable 15-20 min).

Respiration :
avant : 21/min.
après : 21/min.
Pas de variation d'amplitude.

Sécrétion urinaire :
avant : 4 gouttes/4 min.
après : 10 gouttes/4 min.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg, 1 h 10 après la précédente :**

Pression artérielle :
avant : 10,6 - 13,6 cm Hg.
après : 9,6 - 11,6 cm Hg.
puis, après 3 minutes, stabilisation à 11,4 - 13,0 cm Hg.

Rythme cardiaque :

avant : 120/min.
après 3 min : 129/min.
Le réflexe carotidien, après 9 minutes, n'est pas inhibé.

Volume de la rate : vaso-dilatation légère mais persistante.

Respiration :

avant : 20/min.
après 21/min.
Pas de modification de l'amplitude.

Sécrétion urinaire :

avant : 5 gouttes/4 min.
après 5 min : 7 gouttes/4 min.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**

Pression artérielle :

avant : 9,4 - 12,4 cm Hg.
après 1 min : 7,4 - 10,4 cm Hg.
après 3 min : 9,4 - 11,4 cm Hg.
puis retour progressif aux valeurs initiales.
Le réflexe carotidien, après 7 min, est légèrement inhibé.

Le rythme cardiaque est inchangé.

Respiration : inchangée.

Volume de la rate : nette vaso-dilatation persistante.

Sécrétion urinaire : non enregistrée.

B. **Deuxième série :**

Etude de la pression artérielle, de la respiration et des modifications vaso-motrices par la méthode de perfusion à débit constant (dans ces conditions, toute chute de la pression de perfusion à l'entrée de l'artère perfusée indique une vaso-dilatation).

— **Chiens n°s 4 et 5** : perfusion d'une artère fémorale avec le sang pompé dans une carotide.
Les variations de volume du rein ont été enregistrées.

— **Chiens n°s 13 et 15** : perfusion d'une artère rénale avec le sang pompé dans une fémorale.

N.B. : Les animaux ont reçu 20 mg/kg d'héparine.

CHIEN N° 4 : le 27.12.62.

Chienne R C, 4 ans, 7 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine :**

a) **Complamine 25 mg/kg :**

Pression artérielle :

avant : 15,4 - 17,4 cm Hg.
après : 15,6 - 17,4 cm Hg.
après une courte période d'hypertension légère (2 min + 1 cm Hg).

Rythme cardiaque :

avant : 132/min.
après : 132/min.

Pression de perfusion fémorale : chute légère (1 cm Hg) mais persistante (10 min).

Volume du rein : vaso-dilatation à peine perceptible.

Respiration : accélération avec diminution d'amplitude pendant la période d'hypertension.

b) **Complamine 50 mg/kg :**

Pression artérielle :

avant : 15,6 - 17,6 cm Hg.
après : 13 - 16,8 cm Hg.
L'hypotension persiste environ 20 min.

Rythme cardiaque :

avant : 132/min.
après 7 min : 132/min.

Pression de perfusion fémorale : chute légère (1 cm Hg) persistant environ 7 minutes.

Volume du rein : comme précédemment, la vaso-dilatation légère est rapidement marquée par l'hypotension générale.

Respiration :

avant : 18/min.
après : 18/min.

c) **Complamine 100 mg/kg :**

Pression artérielle :

avant : 15,6 - 16,6 cm Hg.
après 1 min 30 s : 10,4 - 10,6 cm Hg.
après 3 min retour à 14,6 - 15,6 cm Hg.
puis chute progressive à 11,6 - 12,6 cm Hg en 15 minutes.

Rythme cardiaque :

avant : 138/min.
après 3 min : 132/min.

Pression de perfusion fémorale: chute de 3 cm Hg, persistant environ 20 min.

Volume du rein : vaso-dilatation durable.

Respiration :
avant : 8/min.
après : 16/min.
avec diminution de l'amplitude, puis retour à la normale en 10 minutes.

2°) **Effets de l'injection directe de la Complamine dans l'artère de la patte perfusée :**

a) **Complamine 0,25 ml, soit 37,5 mg.**
Hypotension générale légère et transitoire et chute brève de la pression de perfusion (3 cm Hg) légèrement retardée.

b) **Complamine 0,50 ml, soit 75 mg.**
Mêmes effets, mais la réaction générale est plus brève.

c) **Complamine 1 ml, soit 150 mg.**
La vaso-dilatation de la patte est très brutale (chute de pression de perfusion environ 10 cm Hg) ; elle précède nettement l'hypotension générale qui va se manifester pendant 1 min environ. Elle correspond à peu près à l'action de 2 microgrammes d'acétylcholine mais cette dernière ne provoque pas d'hypotension générale.

CHIEN N° 5 : le 28.12.62.

Chienne R C, 10 mois, 7 kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine :**

a) **Complamine 50 mg/kg.**

Pression artérielle :
avant : 6,2 - 8 cm Hg.
après 30 s : 2,6 - 4,4 cm Hg.
puis retour de la pression artérielle initiale en 5 min.

Rythme cardiaque :
avant : 108/min.
après : 111/min.

Pression de perfusion de la fémorale : chute de 3 cm Hg, puis remontée parallèle à celle de la pression artérielle générale.

Volume du rein : vaso-dilatation nette mais rapidement masquée par l'hypotension générale.

Respiration :
avant : 36/min.
après : 36/min.
Légère diminution temporaire de l'amplitude.

b) **Complamine 50 mg/kg.**

Pression artérielle et pression de perfusion :
Mêmes effets mais, après une chute brutale de 6 cm Hg, la pression de perfusion se stabilise à 3 cm en-dessous du niveau initial.

Rythme cardiaque :
avant : 132/min.
après : 132, puis 138/min.

Volume du rein : pas de variations nettes.

Respiration :
avant : 34/min.
après : 36/min.
amplitude inchangée.

2°) **Effets de l'injection directe de Complamine dans l'artère de la patte perfusée :**

Injection de 0,25 ml de Complamine, soit 37,5 mg :
Vaso-dilatation immédiate de la patte suivie de celle du rein. Cependant, la vaso-dilatation du rein persiste, alors que celle de la patte fait rapidement place à une vaso-constriction qui persiste environ 5 minutes. L'action de 2 microgrammes d'acétylcholine est nettement plus importante.

CHIEN N° 13 : le 12.1.63.

Chienne R C, âgée, 9 kg.
Perfusion du rein gauche énervé par ligature des filets nerveux accompagnant l'artère (pas de vaso-constriction lors du réflexe carotidien).

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg :**
Bref crochet d'hypotension et retour à la pression initiale puis, en 15 min la pression chute de 11,6 - 13 cm Hg à 9,2 - 10,2.

La pression de perfusion rénale, après une courte chute, indique une vaso-constriction qui se poursuit pendant la phase d'hypotension progressive. La **respiration** se ralentit progressivement en diminuant d'amplitude, après une brève accélération au moment même de l'injection.

Le rythme cardiaque ne varie pas (100/min).

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg :**

Pression artérielle :
avant : 8,6 - 9,4 cm Hg.
après 1 min : 4,6 - 5,4 cm Hg.
Puis retour à la valeur initiale en 20 min environ.

Pression de perfusion rénale :
avant : 17 - 23 cm Hg.
après : 10 - 12 cm Hg.
Puis stabilisée pendant 20 min à 15 - 18 cm Hg.
Retour aux valeurs initiales en 30 min.

Rythme cardiaque : légèrement ralenti.

Respiration : accélération pendant l'injection, suivie d'une réduction de l'amplitude.

CHIEN N° 15 : le 15.1.63.

Chienne R C, 1 an, 20 kg.
Perfusion du rein gauche, innervation intacte (le réflexe carotidien déclenche une nette vaso-constriction).

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 25 mg/kg :**

Pression artérielle :

avant : 8,6 - 10 cm Hg.
après : 6,2 - 7,2 cm Hg.
Puis retour aux valeurs initiales en 1 min suivi d'une hypotension progressive pendant 5 min.

Pression de perfusion rénale : chute importante, puis légère vaso-dilatation persistante.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg :**
Forte hypotension durant environ 10 min. La vaso-dilatation rénale est manifeste mais dure seulement 5 min environ.
Elle est sans doute en partie masquée par les réactions de vaso-constriction déclenchées par l'hypotension de l'animal qui a perdu beaucoup de sang. En effet, la perfusion de 200 ml de sérum salé relève la pression artérielle et relâche le spasme des artères rénales.

3°) **Injections directes de Complamine dans l'artère du rein perfusé :**
0,25 ml (37,5 mg) et 0,5 ml (75 mg) provoquent une vaso-dilatation rénale très nette (chute de la pression de perfusion de 10 cm Hg) mais brève (30 sec environ) **sans variation de la pression artérielle générale.**

C. Troisième série :

Etude des pressions intra-cardiaques par cathétérisme de la carotide ou de la jugulaire.

Chiens n°s 6, 8, 11, 12, 15 et 16.

Avant introduction de la sonde dans le cœur, les animaux sont héparinés à 10 ou 5 mg/kg.

CHIEN N° 6 : le 2.1.63.

Chien mâle, R C, 19 kg.
Pression auriculaire droite.
Pression carotidienne.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 25 mg/kg :**
Léger effet inotrope sur l'oreillette droite.
Très légère diminution de la pression artérielle, qui dure environ 2 min.

Rythme cardiaque :
avant : 200/min.
après : 220/min.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg, vingt minutes après l'injection précédente :**
Effet inotrope plus marqué sur l'oreillette droite (augmentation de la maxima).

La pression artérielle chute de 3 cm environ, puis retrouve sa valeur en 1 min environ.

Rythme cardiaque :
avant : 180/min.
après : 220/min.
Retour à 200 en 15 min.

3°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**
Mêmes effets sur la pression auriculaire droite.

La pression artérielle ne varie pratiquement pas.

Rythme cardiaque :
avant : 180/min.
après : 200/min.

N.B. : Au début de l'enregistrement, le chien présente des salves d'extrasystoles assez régulièrement espacées. La fréquence de ces accidents diminue après les injections : il y a de longues périodes de tracé normal. S'agit-il d'un effet pharmacodynamique ou d'une régression spontanée de l'excitabilité anormale provoquée par les manœuvres du cathétérisme? (cf. Y. RUCKEBUSCH, M. RUCKEBUSCH et J. BOST. C.R. Soc. Sci. Vét. Lyon, 1960, N° 2).

CHIEN N° 8 : le 4.1.63.

Chienne R C, 18 kg 500.
Pression dans la veine cave.
Pression aortique.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg :**
Pas de variation de la **pression veineuse.**
La **pression aortique** baisse très légèrement.

Rythme cardiaque :
avant : 160.
après : 200.
Les extra-systoles, nombreuses au début de l'enregistrement, disparaissent à peu près complètement après l'injection, en 2 minutes environ.

CHIEN N° **11 :** le 10.1.63.

Chien mâle, braque allemand, 24 kg.
Pression ventriculaire gauche.
Pression auriculaire droite.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg :**
Pas de variation des pressions ventriculaires gauches. Les extra-systoles, très nombreuses, interdisent toute mesure valable du rythme cardiaque. Leur fréquence est peu ou pas modifiée par l'injection.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg :**
Pas de modification de la pression ventriculaire diastolique ; légère diminution de la systolique (2,5 cm Hg). La pression auriculaire ne varie pas.
On note surtout une **diminution très remarquable de la fréquence des extra-systoles** avant même la fin de l'injection (qui est poussée très lentement) ; de 1 à 3 extra-systoles/1 systole, on passe à 1 à 2 extra-systoles/9 à 18 systoles. Après 30 minutes, les périodes d'extra-systoles s'espacent de plus en plus, mais la pression systolique ventriculaire gauche s'est abaissée de 18 à 12,5 cm Hg.

CHIEN N° **12 :** le 11.1.63.

Chienne R C, âgée, 15 kg.
Le cathétérisme est pratiqué en fin d'expérience (voir première série), alors que la pression artérielle est déjà très basse.
L'injection de 100 mg/kg de Complamine provoque une chute transitoire de la pression systolique et une élévation durable de la diastolique, d'où pincement de la différentielle.
Expérience peu valable car l'animal est anesthésié depuis 7 heures.

CHIEN N° **15 :** le 16.1.63.

Chienne R C, 1 an, 20 kg.
Le cathétérisme est pratiqué en fin d'expérience (voir deuxième série).
L'animal, hépariné depuis le matin, a déjà perdu beaucoup de sang.
Seule la pression carotidienne peut être enregistrée.
L'injection intra-veineuse de 50 mg/kg de Complamine abaisse la pression de 3 cm Hg de façon très durable.
On note la **disparition totale des oscillations vaso-motrices de Sigmund-Meyer,** très amples avant l'injection.

CHIEN N° 16 : le 19.1.63.

Chien mâle, braque allemand, 4 ans, 26 kg.
Héparine : 5 mg/kg.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 25 mg/kg :**

Pression ventriculaire gauche :

avant : 5 - 18,5 cm Hg.
après : 5 - 15 cm Hg.

Rythme cardiaque :

avant : 220/min.
après : 200/min.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg, 30 minutes après l'injection précédente :**

Pression ventriculaire gauche :

avant : 5 - 15 cm Hg.
Après : 2 - 10 cm Hg.
En 3 minutes environ, la pression remonte à 5 - 15.

Rythme cardiaque :

avant : 220/min.
après : 200/min.

Respiration :

avant : 18/min.
après 3 min : 15/min.

D. Quatrième série :

ÉTUDE ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUE

CHIEN N° 7 : le 3.1.63.

Chien mâle, 19 kg, ayant subi une anesthésie générale le 2.1. pour cathétérisme cardiaque (voir troisième série).
L'examen, en dérivations D I, D III, est fait sans anesthésie.
Le tracé est parfaitement normal chez ce sujet qui avait reçu la veille deux injections de Complamine (25 mg/kg, puis 50 mg/kg) et présentait de nombreuses extra-systoles déclenchées par le cathétérisme.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg :**

Rythme cardiaque :

avant : 180/min.
après : 180/min.

Sur le tracé EKG, aucun trouble de conduction ni d'excitabilité ne se manifeste. Quelques modifications minimes sont observées :
— augmentation nette de l'amplitude de P en D II et D III ;
— légère diminution de l'ampliture de R en D I ;
— augmentation de l'amplitude de Q et T en D III.

CHIEN N° 9 : le 5.1.63.

Chienne R C, 18 kg 500, anesthésiée la veille pour cathétérisme cardiaque (voir troisième série).
L'examen, en dérivations D I, D II et D III, est fait sans anesthésie.
Le tracé est normal chez cet animal qui présentait de très nombreuses extra-systoles lors du cathétérisme (très atténuées par l'injection de 50 mg/kg de Complamine).

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg :**
L'EKG ne présente aucun signe de trouble de la conduction ni de l'excitabilité.
Légère augmentation de l'amplitude de R et de T en D I.

CHIEN N° 11 : le 10.1.63.

Enregistrement de l'EKG sous anesthésie générale, au cours du cathétérisme cardiaque (voir troisième série).
L'EKG est très perturbé avec de nombreuses extra-systoles.

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 50 mg/kg.**
Pas de modification notable de l'EKG.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg.**
La ré-injection d'anesthésique 30 minutes après la première injection n'a pas diminué la fréquence des extra-systoles.
Avant la fin de l'injection de Complamine, elles diminuent de façon spectaculaire. Vingt minutes plus tard, elles n'apparaissent plus que par épisodes très espacés.

CHIEN N° 16 : le 19.1.63.

Chien mâle, 4 ans, 26 kg.
L'EKG est enregistré sous anesthésie générale, au cours du cathétérisme cardiaque (voir troisième série).

1°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 25 mg/kg :**
Aucune modification électrocardiographique.

2°) **Effets de l'injection intra-veineuse de Complamine : 100 mg/kg :**
Aucune modification électrocardiographique.

III. — DISCUSSION DES RÉSULTATS

1°) Innocuité de la Complamine injectée chez le chien par voie intra-veineuse :

Les doses de 25, 50 et 100 mg/kg n'ont jamais provoqué de syncope cardiaque ni respiratoire.

Les modifications de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de l'amplitude respiratoire sont rapidement compensées (env. 5 à 10 minutes le plus souvent). Seuls quelques sujets ont présenté une hypotension importante et durable :

n° 13 pour 50 mg/kg (— 21 %)
n° 4 pour 100 mg/kg (— 25 %)
n° 13 pour 100 mg/kg (— 40 %)
n° 3 pour 200 mg/kg (— 20 %).

Les modifications de l'EKG sont discrètes, transitoires ou favorables.

Aucun effet toxique cumulatif rapide n'a été observé sur les sujets ayant reçu plusieurs injections successives au cours d'une même expérience durant 6 à 8 heures. Certains animaux ont ainsi reçu au total 425 mg/kg (n° 1), 450 mg/kg (n°s 2 et 3), 200 mg/kg (n°s 10, 12, 14), etc...

Les sujets n°s 6, 8 et 16, qui ont reçu respectivement 125, 50 et 125. mg/kg, n'ont présenté, le lendemain de l'expérience, aucune anomalie électrocardiographique. Les injections de Complamine pratiquées à nouveau, sans anesthésie, n'ont provoqué aucune réaction de la part de ces animaux qui se sont comportés de façon tout à fait normale pendant les jours suivants.

De ces expériences d'injections réitérées à bref intervalle, nous pouvons conclure, bien que cet effet n'ait pas été spécialement recherché, que la Complamine ne donne pas lieu au phénomène de tachyphylaxie lorsque les injections sont espacées de 20 à 30 minutes.

A l'exception d'un seul animal dont l'anesthésie était imparfaite, les injections de Complamine n'ont jamais provoqué de réactions motrices lors injections, ce qui permet de penser que le produit n'a pas d'action convulsivante.

TABLEAU IX

Effets de la Complamine intra-veineuse sur la pression artérielle, le rythme cardiaque et la respiration, chez le chien

Dose en mg/kg	N° de l'expérience	Pression artérielle — Effet immédiat	Pression artérielle — Effet durable	Rythme cardiaque 3 minutes après l'injection	Rythme respiratoire	Amplitude
—	—	—	—	—	—	—
25	1	— 13 %	— 4 %	+ 12 %	+ 10 %	—
	4	—	0	0	0	—
	6	—	0	+ 10 %	0	0
	16	.....	.....	— 10 %	.....	— 20 %
50	1	— 16 %	0	.....	+ 10 %	+
	2	.....	— 6 %	— 4 %	0	+
	3	.....	— 7 %	+ 56 %	+ 10 %	0
	10	— 10 %	0	0	+ 16 %	—
	10	— 30 %	0	0	+ 10 %	—
	12	.....	0	0	+ 10 %	+
	12	.....	0	0	+ 5 %	+
	4	— 5 %	— 5 %	0	0	+
	5	— 45 %	0	+ 3 %	0	0
	5	.....	.....	0	— 10 %	0
	14	— 23 %	0	+ 3 %	0	0

	14	— 14 %	— 4 %	+ 7 %	+ 5 %	0
	13	0	— 21 %	0	0	0
	6	— 30 %	0	+ 22 %	0	0
	6	0	0	+ 11 %	0	0
	8	—	0	+ 25 %	.....	.....
	7	.....	.....	0	.....	.....
100	1	— 23 %	— 3 %	.....	— 6 %	+
	2	— 13 %	0	+ 6 %	— 6 %	—
	2	.....	— 0,6%	+ 14 %	+ 25 %	.....
	3	— 28 %	0	+ 6 %	— 13 %	.....
	3	.....	0	.....	— 20 %	—
	10	.....	0	0	+ 75 %	0
	12	.....	0	— 1,5 %	+ 12 %	0
	4	— 40 %	— 25 %	— 4 %	+ 100 %	—
	14	— 16 %	— 8 %	0	0	0
	13	.....	— 40 %	0	+	—
	16	.....	.....	— 10 %	— 16 %	.....
	9	.....	.....	— 6 %	.....	.....
200	2	— 42 %	0	+ 12 %	+ 80 %	.....
	3	.....	— 20 %	.....	.....	.....
250	1	— 26 %	— 13 %	+ 4 %	+ 35 %	.....

2°) **Action pharmacodynamique :**

Les différents effets de la Complamine sont résumés par les tableaux IX et X.

a) **Action sur le cœur :**

— **rythme :**

A la dose de 50 mg/kg, nous avons observé, dans 16 essais :
dans 8 cas, aucune modification ;
dans 1 cas, un ralentissement — 4 % ;
dans 7 cas, une accélération allant de 3 à 56 %, avec une moyenne de 18 %.

A la dose de 100 mg/kg, dans 10 essais :
dans 3 cas, aucune variation ;
dans 3 cas, une accélération allant de 6 à 14 %, avec une moyenne de 9 %.
dans 4 cas, un ralentissement allant de 1,5 à 10 %, avec une moyenne de 5,4 %.

Cet effet variable est sans doute dû, comme on l'admet classiquement pour les dérivés xanthiques, à la résultante de deux effets dont le rapport d'intensité varie selon les sujets : d'une part, un effet excitant direct du centre cardio-modérateur, d'autre part l'accélération réflexe déclenchée par l'hypotension. En effet la tachycardie a coïncidé, le plus souvent, avec une hypotension marquée.

Pressions intra-cardiaques :

Aux doses de 25, 50 et 100 mg/kg, l'action est peu significative. On relève, chez les chiens 11, 12 et 16, une légère chute de la pression systolique ventriculaire gauche, alors que la diastolique n'est que peu ou pas modifiée.

Ces observations ne sont pas en faveur d'une action inotrope des doses utilisées.

— **E.K.G. :**

L'action de 25, 50 et 100 mg/kg sur le tracé normal est négligeable. Le produit n'entraîne aucune perturbation de l'excitabilité ou de la conduction. Par contre, il est intéressant de signaler l'ac-

tion très favorable et rapide sur les extra-systoles déclenchées chez les sujets n°s 6, 8 et 11 par le cathétérisme cardiaque (fig. 12). Ce dernier effet nous semble traduire un effet bathmotrope négatif lorsque l'excitabilité du myocarde est anormalement élevée.

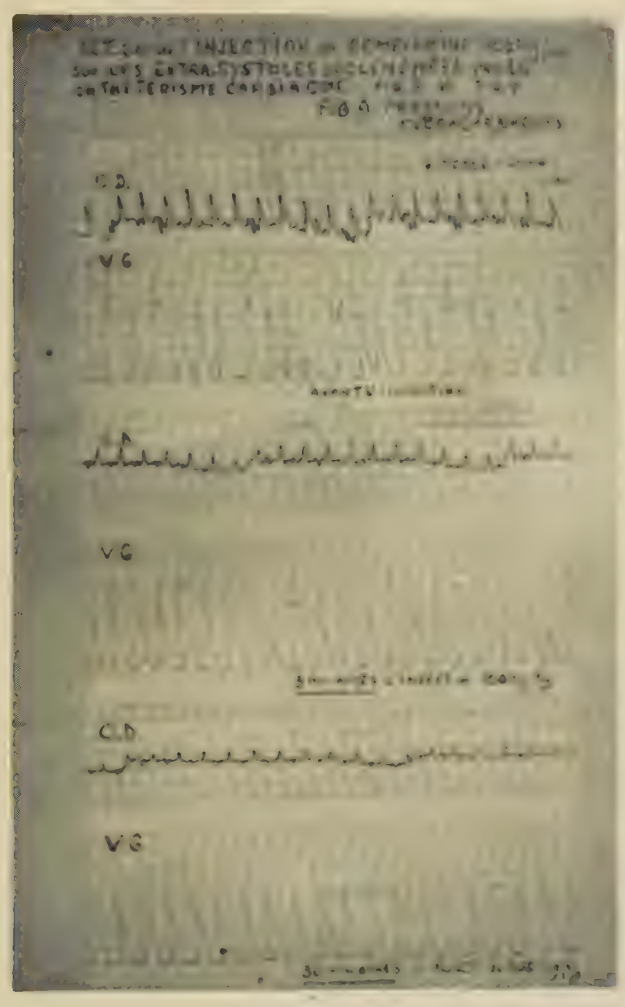


Fig. 12. — Action de la Complamine sur les extrasystoles déclenchées par cathétérisme intracardiaque.

b) **Action sur la circulation périphérique :**

— **Pléthysmographie :**

Avec les doses de 50 et 100 mg/kg, la vaso-dilatation de la rate a été observée nettement dans 12 expériences sur 17 ; celle du rein, dans 4 expériences sur 5. Cette vaso-dilatation est le plus souvent transitoire. Dans certains essais (chiens 12, 14 et 4), elle s'est prolongée pendant 15 à 20 minutes.

— **Perfusions à pression constante :**

Ces mêmes doses entraînent toujours une chute de la pression de perfusion de 1 à 6 cm Hg, le plus souvent transitoire mais parfois durable. L'injection directe de la complamine dans l'artère perfusée provoque une vaso-dilatation immédiate et brutale, précédant nettement la chute de la pression artérielle générale. Il s'agit donc essentiellement d'une vaso-dilatation d'origine périphérique. L'injection intra-fémorale de 150 mg de Complamine produit une vaso-dilatation comparable à celle qui est obtenue dans les mêmes conditions avec 2 microgrammes d'acétylcholine.

La comparaison entre les tracés de perfusion rénale et ceux de perfusion fémorale indique une action plus nette et plus durable (7 à 10 min) semble-t-il, sur le territoire musculocutané que sur la circulation splanchnique.

c) **Action sur la pression artérielle :**

L'effet vaso-dilatateur de la Complamine se traduit par une hypotension, le plus souvent modérée et transitoire :

— A la dose de 50 mg/kg, 8 fois sur 10 l'injection est immédiatement suivie d'une hypotension de 5 à 45 % de la valeur initiale.

Dans 2 cas, la pression artérielle ne varie pas. La valeur moyenne de cette chute de pression artérielle initiale est de 17,3 %.

Dans 10 cas sur 15, la pression artérielle retrouve sa valeur initiale en moins de 5 min. Dans les 5 autres cas, il a persisté pendant 10 à 15 minutes une hypotension de 5 à 21 %, moyenne 8,5 %.

— A la dose de 100 mg/kg, l'hypotension immédiate a été observée dans tous les cas (13 à 40 %, moyenne 24 %). Dans 5 cas sur 10, elle a persisté à un niveau de — 0,6 à — 40 %, moyenne 15,3 %.

— A la dose de 50 à 100 mg/kg, le produit n'exerce généralement pas d'action dépressive sur les centres vaso-constricteurs bulbaires, car le réflexe sino-carotidien déclenché par la compression des carotides demeure intact. Dans 2 cas seulement, une inhibition a été observée (n° 3 après 200 mg/kg, et n° 10 après 50 mg/kg).

d) **Action sur la respiration :**

— **Rythme :**

— A la dose de 50 mg/kg, dans 15 essais nous avons observé :
dans 7 cas, aucune variation ;
dans 7 cas, une accélération de 5 à 16 %, moyenne 9,4 %;
dans 1 cas, un ralentissement de 10 %.

— A la dose de 100 mg/kg, dans 10 expériences :
5 fois, un ralentissement de 6 à 20 %, moyenne 12 % ;
4 fois, une accélération de 12 à 100 %, moyenne 53 % ;
1 fois, pas de variation.

TABLEAU X

Action de la Complamine sur la sécrétion urinaire du chien

50 mg/kg	Nos 2	+ 162 %
	3	+ 58 %
	10	+ 33 %
	10	+ 15 %
	12	+ 180 %
	12	+ 20 %
	14	+ 150 %
	14	+ 40 %
100 mg/kg	2	0
	2	+ 50 %
	3	+ 50 %
	3	+ 7 %
	10	+ 125 %
200 mg/kg	2	+ 65 %
	3	+ 175 %

— **Amplitude :**

Le plus souvent inchangée (11 expériences sur 23) elle est parfois augmentée (6 fois sur 23), surtout à la dose de 50 mg/kg ; parfois diminuée (6 fois sur 13), surtout à la dose de 100 mg/kg. Notons que l'inhibition marquée observée sur le chien n° 10 est absolument exceptionnelle : nous ne l'avons observée que chez cet animal.

Dans tous les cas, les mouvements respiratoires ont retrouvé leur amplitude normale au bout de 4 à 5 minutes.

e) **Action sur la sécrétion urinaire :**

Le tableau X montre que la sécrétion urinaire est augmentée de façon constante sous l'effet de la Complamine aux doses de 50 et 100 mg/kg.

L'augmentation se manifeste le plus souvent rapidement (3-4 min), parfois après 10 min (n° 10). Elle persiste généralement pendant 10 à 20 minutes, parfois 2 heures (n° 12). Assez modérée, l'augmentation du débit varie entre 15 et 180 %.

CONCLUSIONS

Les études précédentes, sur les effets cardio-vasculaires du Nicotinate de 3 (méthyl-oxy-éthylamine) - 2 oxypropyl-théophylline, ou **Complamine** nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

I. — ACTION CORONARO-DILATATRICE DE LA COMPLAMINE

1) **sur le cœur de chien « in situ »**

(en solution à 150 mg/mm^3)

par voie intra-coronaire :

— aux doses comprises entre 15 à 150 mg, on observe une augmentation du débit coronaire, d'une durée de quelques secondes.

par voie endo-veineuse :

— aux doses comprises entre 25 et 50 mg/kg, on note une augmentation du débit coronaire.

— aux doses de 72,9 mg/kg et 100 mg/kg, on remarque une diminution du débit coronaire.

2) **sur le cœur isolé de cobaye** (technique de Langendorff) par voie intra-coronaire, en solution à 150 mg/mm^3 :

— pour les doses supérieures à 75 mg ds. 90 ml de Tyrode dilué : une diminution du débit coronaire.

— pour les doses inférieures à 75 mg : une augmentation de débit irrégulière (inférieure à celle que l'on obtenait pour le cœur in situ), liée à de grandes variations individuelles.

II. — ACTION VASO-DILATATRICE PÉRIPHÉRIQUE DE LA COMPLAMINE

Elle est constante et toujours nette, portant à la fois sur le territoire splanchnique (rate et reins) et, de façon prédominante, semble-t-il, sur le territoire musculo-cutané.

Aussi constate-t-on :

— avec les doses de 50 mg/kg l'apparition fréquente d'une légère hypotension passagère (moyenne : 17 % ; durée : moins de 5 minutes).

— avec les doses de 100 mg/kg, une hypotension immédiate constante, plus marquée et plus durable.

III. — ACTION INOTROPE DE LA COMPLAMINE

1) **sur le cœur isolé de cobaye** (Technique de Langendorff)

par voie intra-coronaire, en solution à 150 mg/mm^3 :

— deux essais seulement (sur deux animaux différents) ont donné des résultats positifs, aux doses de 7 mg et 150 mg, dans 90 mm^3.

2) **sur le cœur de chien in situ :**

L'étude des pressions intra-cardiaques ne permet pas de mettre en évidence des effets inotropes positifs :

— chez trois sujets, au contraire, une légère chute de la pression systolique a été observée.

IV. — ACTION DE LA COMPLAMINE SUR L'ANOXIE CURARIQUE DU MYOCARDE CHEZ LA SOURIS (en solution à 150 mg/mm^3)

par voie intra-péritonéale, à la dose de 0,2 mm^3, et
par voie buccale, à la dose de 0,06 mm^3 par jour et par souris :

— la **Complamine** n'a pas augmenté la résistance du cœur à l'anoxie curarique.

V. — ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LA FIBRILLATION AURICULAIRE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

par voie intra-veineuse, en solution à 75 mg/mm^3,

— aux doses comprises entre 150 et 750 mg, la **Complamine** n'a pas diminué la durée de la fibrillation auriculaire déclenchée par l'acétylcholine.

— aux doses de 150 mg et 300 mg, elle a provoqué elle-même de la fibrillation (43,2 secondes, et 11,2 secondes).

VI. — ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LES EXTRA-SYSTOLES

Par contre :

— chez trois chiens, la **Complamine** a déterminé une rapide sédation des extra-systoles déclenchées par cathétérisme intra-cardiaque.

VII. — ACTION DE LA COMPLAMINE SUR LE RYTHME CARDIAQUE

Le rythme est peu ou n'est pas modifié :

— La dose de 50 mg/kg provoque, dans la moitié des cas, une accélération légère (moyenne : 18 %).

— La dose de 100 mg/kg provoque des effets plus variables: 1/3 : effet nul - 1/3 : accélération légère - 1/3 : ralentissement.

VIII. — LIMITE DE LA POSOLOGIE EFFICACE DE LA COMPLAMINE

1) **chez le chien :**

— Les doses de 72,9 mg et 100 mg/kg par voie intra-veineuse ont diminué le débit coronaire et provoqué une hypotension.

— Des doses répétées de 150 mg et de 300 mg en intraveineuses ont accru la durée de la fibrillation auriculaire expérimentale et ont elles-mêmes provoqué de la fibrillation.

2) **chez le cobaye :**

— A partir de la dose de 75 mg, nous n'avons obtenu que des effets négatifs sur le débit coronaire.

L'efficacité cardio-vasculaire, et plus particulièrement coronaro-dilatatrice de la **Complamine** apparaît étroitement liée à sa posologie, chez le cobaye aussi bien que chez le chien.

Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
R. FLORIO.

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
BOST.

Le Doyen,
J.F. CIER.

Le Président de la Thèse,
R. CHATONNET.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 9 Juin 1965

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNULF G. — Rôle des nerfs vasomoteurs coronariens. Presse Méd., 1958, **66**, 2005-2008.

2. ARNULF G. — Valeur du traitement de l'angor coronarien par la résection et l'infiltration du plexus pré- et sous-aortique. Presse Méd., 1964, **72**, 569-572.

3. AVIADO Domingo M. — Cardiovascular Pharmacology. An. Rev. of Pharmac., 1964, **4**, 139-154.

4. BERNE R.M. — Regulation of coronary blood Flow. Physiol. Reviews, 1964, **44**, 1-29.

5. BERNE R.M. — Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation. Circul. Res., 1958, **6**, 644.

6. BERNE R.M., BLACKMON J.R. and GARDNER Th. — Hypoxemia and coronary blood flow. J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1101.

7. BLAIR E. — Anatomy of the ventricular coronary arteries in the dog. Circul. Rest., 1961, 333-341.

8. BOYADJIAN N. — Activité comparative de l'hydroquinine et de l'ajmaline dans la fibrillation auriculaire expérimentale. C. R. Soc. Bio., 1963, **157**, 925-927.

9. BRACHFELD N., MONROE R.G. and GORLIN R. — Effects of pericoronary denervation on coronary hemodynamics. Am. J. Physiol., 1960, **199**, 174.

10. CAHN J., HEROLD M. et BOURREN. — Recherches sur la prolongation du temps de fonctionnement du cœur par le 4-hydrobutyrate de Na chez la souris curarisée. C. R. Soc. Bio., 1961, **155**, 257.

11. CHARLIER R., — Coronary vasodilatators. Oxford, Perganon Press, 1961, **1 vol.**, 208 pp.

12. CHRISTENSEN G.C. and CAMPETI F.L. — Anatomic and functional studies of the coronary circulation in the dog and the pig. Am. J. of vet. Res., 1959, **20**, 18-26.

13. CIER J.F. — La perfusion sous débit constant du cœur de chien in situ. Technique d'exploration de la circulation coronaire. C.R. Soc. Biol., 1962, **156**, 670-672.

14. CROSS C.E., RIEBEN P.A. and SALISBURY P.F. — Coronary driving pressure and vasomotor tonus as determinants of coronary blood flow. Circul. Res., 1961, **9**, 589.

15. ECKEL R., ECKSTEIN R.W., STROUD M. and PRITCHARD W.H. — Effect of over and under perfusion upon coronary arterial blood flow. Federation Proc., 1949, **8**, 38.

16. ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL J.H., FOLTZ E.C. et CRIVER R.L. — Influence de l'hypotension sur le débit coronaire, le travail cardiaque et l'efficacité cardiaque. Am. J. Physiol., 1948, **152**, 454.

17. ECKSTEIN R.W., STROUD M., DOWLING C.V. and PRITCHARD W.H. — Factors influencing changes in coronary flow following sympathetic nerve stimulation. Am. J. Physiol., 1950, **162**, 266.

18. FEINBERG H., GEROLA A. et KATZ L.N. — Effect of changes in blood CO_2 level on coronary flow and myocardial O_2 cosumption. Am. J. Physiol., 1960, **199**, 349.

19. GARCIA-RAMOS J., ALANIS J. et LUCO J. — Estudios sobre la circulación coronaria ; las acciones del vago y del simpático. Arch. Inst. Cardiol. Mex., 1950, **20**, 534.

20. GRAYSON J. and MENDEL D. — Myocardial blood flow in the rabbit. Am. J. Physiol., 1961, **200**, 968.

21. GREGG D.E. — The coronary circulation. Physiol. Rev., 1946, **26**, 28.

22. HERMANN H. — Physiologie de la circulation du sang. Lyon, Camugli, 1952.

23. HILTON R. and EICHHOLTZ F. — The influence of chemical factors on the coronary circulation. Journ. Physiol (London) 1925, **142**, 396.

24. HINGLAIS J. — Perfusion coronaire, par canulation directe, sous circulation extra-corporelle à différents niveaux thermiques (étude expérimentale sur cœur fibrillant). Presse Méd., 1963, **71**, 111-114.

25. JOURDAN F., FAUCON G. et SYRIMIS A. — Le système sympathique excerce-t-il une influence dilatatrice directe sur les vaisseaux coronaires. C. R. Soc. Biol., 1962, **156**, 1850-1855.

26. JOURDAN F. et FAUCON G. — Importance des facteurs métabolites myocardiques dans la régulation de la circulation coronarienne. C. R. Soc. Biol., 1961, **155**, 796.

27. JOURDAN F. et FAUCON G. — Valeur respective de quelques dérivés xanthiques comme coronaro-dilatateurs. Arch. Int. Pharm. Thér., 1958, **116**, 423-449.

28. JOURDAN F., FAUCON G. et SCHAFF G. — Action stimulante cardiaque de quelques vaso-dilateurs. C. R. Soc. Biol., 1962, **156**, 1855-1859.

29. JOURDAN F. et FAUCON G. — Action sur le débit coronaire de la méthyl-3-chromone. Thérapie, 1958, **13**, 635-642.

30. KJELLMER I. — The role of potassium ions in exercise hyperaemia. Med. Exp., 1961, **5**, 56.

31. LAMARCHE et ROYER. — Comparaison de l'activité expérimentale de divers aspartates. Thérapie, 1964, **14**.

32. LAURENT D., CHEVRIER et MOUQUIN M. — Etude expérimentale des effets de la persantine sur la circulation coronarienne et le métabolisme myocardique dans les conditions basales. Presse Méd., 1961, **69**, 2292-2294.

33. LAURENT D., WILLIAMS F.L., BOLENE-WILLIAMS C. et KATZ L.N. — Effect of the heart rate on coronary flow and cardiac O_2 consumption. Am. J. Physiol., 1956, **185**, 355.

34. LEE J.W., TENNEY J.M. et STALLWORTH. — The effect of commonly used vasodilatators on the blood pressure and contractile force of the heart. Am. Surg., 1961, **27**, 374-382.

35. LEVEQUE Ph. — A simple repeatable standardized procedure for the production of auricular fibrillation in the intact dog. Arch. Int Pharmacodyn., 1964, **149**, 297-307.

36. MALINO M.R., BATTLE F.F. and MALAMUD B. — The pharmacology of experimental ventricular arrhytmias in the rat. Arch. Int. Pharmac. Ther., 1955, **102**. 55-64.

37. MORIN H., ROUX M. et JACHIET M.T. — Etude pharmacologique et toxicologique d'un vasodilatateur coronaire : le flavone, 7-oxy-acétate d'éthyle. Thérapie, 1964, **19**, 1555-1568.

38. NOVIKOVA E.B. et UDELNOV M.G. — The influence of the vagus nerve on the coronary blood flow. Kardiologiya, 1962, **1**, 21-30.

39. PAGE I.H., DUBOS R.J., LONG C.N.H., THOMSON D.L. et SCHMIDT C.F. — Methods in medical research. H. D. Bruner, 1960, **vol. 8.**

40. POULHES J. — Utilisation des résines synthétiques dans les techniques anatomiques d'injection-corrosion. Toulouse, 1954 . (MOREL. — Thèse Doct. Médecine, Toulouse, 1953-54).

41. ROSEN H., Mac CALLIUM J., BLUMENTHAL A. et AGERSBORG H.P.K. — Effet des aspartates de K et Mg sur le cœur isolé de cobaye. Arch. Int. Pharmacodyn., 1964, **147**, 476-481.

42. SHIPLEY R.E. and GREGG D.E. — The cardiac response to stimulation of the stellate ganglia and cardiac nerves. Am. J. Physiol., 1945, **143**, 396.

43. SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY. — Two types of coronary vasomotor reflexes. Quart. J. Exp. Physiol., 1962, **47**, 289-298.

44. SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY. — Séparation des fibres cardio-accélératrices et vasomotrices des coronaires chez le chien. Am. J. Physiol., 1961, **200**, 125-129.

45. SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY. — The effect of the coronary vasomotors on the systemic blood pressure. Quart. J. of Exp. Physiol., 1963, **48**, 93-104.

46. SZENTIVANYI et JUHASZ-NAGY. — The role of coronary vasomotors in metabolic adaptation of the coronaries. Quart. J. of Exp. Physiol., 1963, **48**, 105-118.

47. VALLET L.P. — Les artères coronaires cardiaques chez les carnivores. Thèse Doct. Vét., Lyon, 1951.

Appendice

48. FRANK S. et NASSE H. — Medizinische Welt, 1961, **96.**

49. GILLESPIE J.A. — Lancet, 1959, **2**, 995.

50. HEIME E. et STORCK H. — Therapeutishe Umschau, 1961, **18**, 447.

51. HUGUES El. — Biochem. J., 1952, **51**, 330.

52. KAPPERT A. — Praxis (revue suisse de Méd.), 1961, **24.**

53. PREISS J. et HANDLER P. — J. Biolog. Chemistry, 1958, **233**, 493.

54. RATSCHOW M. — 67e Congrès de Médecine interne, Wiesbaden, 1961.

55. SCHOOP W. — Acta Cardio, Angéio. Int., 1961, N° 1, **10**, 35-42.

56. SCHREIBER H. — Medizinische Klinik, 1960, **13.**

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 11

INTRODUCTION 13

1) Rappel des propriétés de la Complamine 13
2) Protocole général des essais 16

CHAPITRE PREMIER. — **Rappel anatomo-physiologique sur la circulation coronaire** 17

A) Anatomie du système coronaire du chien 17
B) Innervation cardiaque 23
C) Vasomotricité coronarienne et régulation neuro-humorale de la circulation coronaire 27

CHAPITRE II. — **Etude expérimentale de quelques effets cardio-vasculaires de la Complamine** (Résultats personnels) 41

A) Action coronaro-dilatatrice de la Complamine sur le cœur in situ 41
B) Action coronaro-dilatatrice de la Complamine sur le cœur perfusé 54
C) Effets protecteurs du myocarde contre l'anoxie curarique chez la souris 62
D) Action de la Complamine sur la fibrillation auriculaire chez le chien 64
E) Interprétation des résultats 69

CHAPITRE III. — **Effets de la complamine sur la circulation périphérique et sur les extra-systoles provoquées par l'excitation mécanique de l'endocarde** (Travaux antérieurs) 75

CONCLUSIONS 101

BIBLIOGRAPHIE 105